

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 12 月 19 日 (19.12.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/100819 A1

(51) 国際特許分類: C07C 235/38,
237/20, 311/08, C07D 207/335, 209/14, 209/40, 211/14,
213/40, 221/20, 233/61, 239/52, 261/08, 277/28, 295/135,
307/52, 307/81, 307/91, 317/58, 319/18, 321/10, 333/28,
333/58, 339/08, A61K 31/167, 31/341, 31/343, 31/357,
31/36, 31/381, 31/385, 31/40, 31/404, 31/4164, 31/426,
31/4402, 31/4406, 31/4409, 31/445, 31/4453, 31/451,
31/47, 31/505, 31/5375, 31/55, A61P 11/00, 13/00, 17/04,
25/04, 27/16, 29/00, 37/08

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/05586

(22) 国際出願日: 2002 年 6 月 6 日 (06.06.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-176252 2001 年 6 月 11 日 (11.06.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大日本製薬株式会社 (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8524 大阪府 大阪市 中央区 道修町2丁目6番8号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 森江 俊哉 (MORIE, Toshiya) [JP/JP]; 〒580-0024 大阪府 松原市 東新町1丁目34番地の9 Osaka (JP). 足立 圭司 (ADACHI, Keiji) [JP/JP]; 〒661-0032 兵庫県 尼崎市 武庫之荘東1丁目26番11号 Hyogo (JP). 新留 和美 (NIIDOME, Kazumi) [JP/JP]; 〒665-0842 兵庫県

宝塚市 川面5丁目7番5号 Hyogo (JP). 河島 勝良 (KAWASHIMA, Katsuyoshi) [JP/JP]; 〒654-0134 兵庫県 神戸市 須磨区 多井畑東町21番地10号 Hyogo (JP). 志水 勇夫 (SHIMIZU, Isao) [JP/JP]; 〒673-0866 兵庫県 明石市 朝霧町1丁目37番地12号 Hyogo (JP). 石井 大輔 (ISHII, Daisuke) [JP/JP]; 〒662-0952 兵庫県 西宮市中浜町2番25-204号 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 青山 葆, 外 (AOYAMA, Tamotsu et al.); 〒540-0001 大阪府 大阪市 中央区 城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

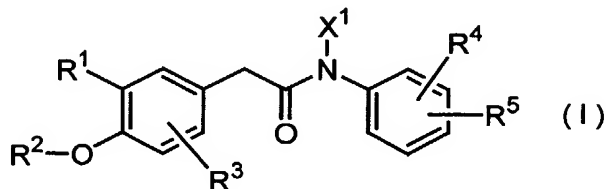
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: N-ARYLPHENYLACETAMIDE DERIVATIVES AND MEDICINAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: N-アリアルフェニルアセトアミド誘導体及びそれを含有する医薬組成物



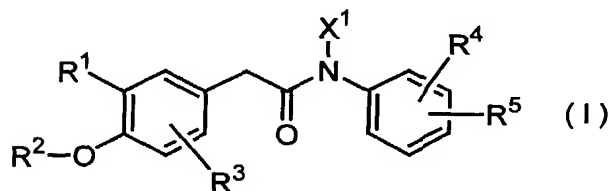
(57) Abstract: N-Arylphenylacetamide derivatives represented by the following general formula (I): (I) wherein R¹ represents C₁₋₆ alkoxy, etc.; R² represents hydrogen, -(CH₂)_m-N(R⁶)(R⁷) (wherein m is an integer of from 1 to 4; R⁶ represents hydrogen, C₁₋₄ alkyl, etc.; and R⁷ represents hydrogen, etc.); R³ represents hydrogen, halogeno, etc.; R⁴ represents C₆₋₁₀ alkyl, -Y-R⁸ (wherein Y represents a single bond, C₁₋₆ alkylene, C₂₋₆ alkenylene, C₂₋₆ alkynylene, etc.; and R⁸ represents aryl, C₃₋₈ cycloalkyl, C₆₋₁₅ polycycloalkyl, etc.), etc.; R⁵ represents hydrogen, etc.; and X¹ represents hydrogen; or physiologically acceptable salts thereof or hydrates or solvates of the same; and medicinal compositions containing the same. These compounds are useful as preventives and/or remedies which give no pain at the early stage of administration, are efficacious in oral administration and have potent analgesic and antiinflammatory effects, etc.

[続葉有]



(57) 要約:

下記式(I)



〔式中、 R^1 は C_{1-6} アルコキシ基等、 R^2 は水素原子、 $-(CH_2)_m-N(R^6)(R^7)$ (m は1～4の整数、 R^6 は水素原子、 C_{1-4} アルキル基等、 R^7 は水素原子等を表す)等、 R^3 は水素原子、ハロゲン原子等、 R^4 は C_{6-10} アルキル基、 $-Y-R^8$ (Y は単結合、 C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基、 C_{2-6} アルキニレン基等、 R^8 はアリール基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-15} ポリシクロアルキル基等を表す)等、 R^5 は水素原子等、 X^1 は水素原子を表す〕で表されるN-アリールフェニルアセトアミド誘導体又はその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物及びそれを含有する医薬組成物。該化合物は投与初期の痛みが無く、経口投与でも有効な、強い鎮痛及び抗炎症作用等を有する予防及び／又は治療薬として有用である。

明 細 書

N-アリールフェニルアセトアミド誘導体及びそれを含有する医薬組成物

5 技術分野

本発明は疼痛及び炎症の治療薬として有用なN-アリールフェニルアセトアミド誘導体及びそれを含有する医薬組成物に関する。

背景技術

- 10 カプサイシン(トランス-8-メチル-N-バニリル-6-ノネンアミド)はトウガラシ族植物の果汁に含まれており、香辛料として使用されるだけでなく、鎮痛作用や抗炎症作用を有していることが知られている。カプサイシンは一次求心性感覚神経(C繊維：カプサイシン感受性神経)に存在する特殊な受容体に作用して、強烈な刺激性(痛み)とその後に発現する鎮痛作用や抗炎症作用を惹起すると
- 15 考えられてきたが、近年、この受容体がクローニングされ、バニロイド受容体サブタイプ1(以下、「VR1」と称す)と名づけられた[Nature, 389, 816 (1997)]。VR1はそのアミノ酸配列から6回膜貫通領域を有するCa²⁺透過性の高いイオンチャンネルであると考えられており、カプサイシン様化合物だけではなく、熱刺激やプロトンなどによっても活性化され、種々の病態での痛みに関与する可能性が示唆されている。カプサイシンが一次求心性感覚神経上のVR1
- 20 に作用すると、カチオンチャンネルが開口し、膜が脱分極されサブスタンスPなどの神経ペプチドの遊離が起こり、痛みを惹起する。このような痛み刺激物質であるカプサイシンが、糖尿病性神経障害やリウマチ性関節炎などの痛みの治療に実際に用いられているのは、カプサイシンによる持続的なVR1カチオンチャンネル開口の結果として、感覚神経が痛み刺激に対して不応答になる(脱感作)ためと理解されている[Pharmacol. Rev. 51, 159 (1999)]。
- 25 現在、鎮痛薬としては麻薬性鎮痛薬(モルヒネ等)と非麻薬性鎮痛薬(NSAIDs等)が主として用いられている。しかし、麻薬性鎮痛薬は、耐性・依存性あるいはその他の重篤な副作用の発現のため使用が厳しく制限されているし、非麻

薬性鎮痛薬も激痛には有効ではないいうえに、長期投与で上部消化管障害や肝障害が高率で発生する事はよく知られており、より鎮痛効果が高く副作用の少ない鎮痛薬が切望されている。さらに、糖尿病性神経障害痛、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛のような神経因性疼痛(ニューロパシックペイン)に対しては未だ有効な鎮痛薬は見いだされておらず、それらに有効な鎮痛薬の開発も期待されている。

VR 1 受容体に作用するカプサイシン様化合物(VR 1 受容体アゴニスト)は、既存の鎮痛薬とは全く異なる薬効機序(カプサイシン感受性感覚神経の脱感作)に基づいて鎮痛効果を発現すると考えられ、既存の鎮痛薬が奏効しないニューロパシックペインをはじめリウマチ性関節炎など種々の病態に起因する疼痛に対する治療薬としてその有効性が大いに期待されている。

また、VR 1 受容体拮抗薬として唯一知られているカプサゼピンが動物モデルで顕著な鎮痛作用を示すという報告[Life Science, 69, 2911(2001)]があることから、VR 1 受容体拮抗薬(VR 1 受容体アンタゴニスト)もまた種々の疼痛に対する治療薬となる。

カプサイシン様の薬効機序を有する化合物は、一次求心性感覚神経(C線維)の関与する病態であるそう痒症、アレルギー性及び非アレルギー性の鼻炎、膀胱過活動型の頻尿・尿失禁、卒中、過敏性腸症候群、喘息・慢性閉塞性肺疾患のような呼吸器疾患、皮膚炎、粘膜炎、胃・十二指腸潰瘍及び炎症性腸症候群の治療薬としても有用である。

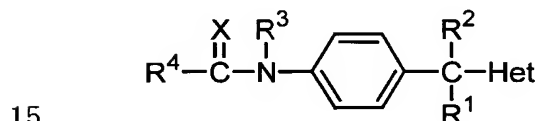
また、カプサイシンはアドレナリンの分泌を促進して抗肥満作用を示すことが報告されていることから[Pharmacol. Rev., 38, 179(1986)]、カプサイシン様化合物は肥満の治療薬としても有用である。

特開昭63-295537(=EP0282127B、US5099030、US5045565)にベーターアミノエチルー置換フェニル化合物、特開平4-230257号公報(=EP0462933B)にN-ベンジル-N'-フェニルー及びフェニルアルキルーチオ尿素類、WO00/16756号公報にはN-アシルバニリンアミド誘導体が鎮痛作用を有するカプサイシン類縁化合物として記載されている。また、J. Med. Chem., 36, 2595 (1993)にはN-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)-4-ペンチルベンズアミドの鎮痛効果が記載

されているが、この化合物は鎮痛効果を欠いていたことが報告されている。これらの公報及び文献はN-ベンジルアミド誘導体又はN-ベンジルチオ尿素誘導体を開示しているのに対し、後記式(I)で表される化合物はフェニルアセトアミド誘導体であり、それぞれ化学構造が異なる。

- 5 特開昭62-48657号公報(=EP206609B、US5013759)に置換フェニル酢酸アミド誘導体、特開平5-320113号公報(=EP0525360B、US5242944)並びに特開平8-283220号公報(=EP0721939B、US5670546)にN-アリアルアルキルフェニルアセトアミド化合物が鎮痛作用を有すると記載されている。また、GB2168975号公報には鎮痛作用を有するアラルカンアミド化合物が記載されている。これら
- 10 の公報には、後記式(I)で表されるN-アリアルアセトアミド誘導体は具体的に開示されていない。

WO99/29674号公報には、下記アニリド類がレチノイン酸の代謝を阻害する化合物であることが開示されている。



- (式中、XはO等を意味し、R¹は水素原子、C₁₋₆アルキル基等を意味し、R²は水素原子、C₁₋₁₂アルキル基、C₂₋₈アルケニル基等を意味し、R³は水素原子、C₁₋₆アルキル基等を意味し、R⁴はアリアル基等を意味し、Hetはアミノ、メルカプト、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルチオ又はアリアルによって置換されてもよいピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基及びピリミジニル基から選ばれる不飽和ヘテロ環を意味する)
- 20

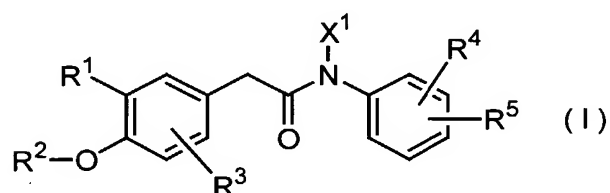
発明の開示

- 本発明者らは鋭意研究を続けた結果、下記式(I)で表されるN-アリアルフェニルアセトアミド誘導体が、強い鎮痛作用を有し、投与初期の痛みがほとんどなく、経口投与でも有効であることを見だし、本発明を完成した。
- 25

本発明は、疼痛及び炎症の治療薬として有用な新規なN-アリアルフェニルア

セトアミド誘導体を提供することを目的とする。また、本発明は、該化合物を含有する医薬組成物を提供することを目的とする。これらの目的および他の目的および利点は、当業者にとって以下に示す記載から明らかであろう。

本発明によれば、下記式(I)で表されるN-アリールフェニルアセトアミド誘導体又はその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物(以下、「本発明の化合物」と称することもある)、それらの製造方法及びそれを含有する医薬組成物が提供される。



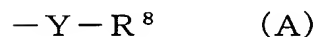
[式中、 R^1 は C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基又はアリールスルホニルアミノ基を表し、

R^2 は水素原子、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、 $-(CH_2)_m-N(R^6)(R^7)$ 、 $-(CH_2)_m-OH$ 又は $-(CH_2)_q-COOH$ を表し、ここにおいて、 m は2~4の整数を表し、 q は1~4の整数を表し、 R^6 は水素原子、

C_{1-3} アルキル基、ヒドロキシ C_{2-3} アルキル基、アミノ C_{2-3} アルキル基、ホルミル基、 C_{1-3} アルキルカルボニル基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、アリールカルボニル基又はアリール C_{1-3} アルキルオキシカルボニル基を表し、 R^7 は水素原子、 C_{1-3} アルキル基、ヒドロキシ C_{2-3} アルキル基又はアミノ C_{2-3} アルキル基を表し、

R^3 は水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、アリール基又はホルミル基を表し、

R^4 は C_{6-10} アルキル基、下記式(A)で表される基又は下記式(C)で表される基を表し、ここにおいて式(A)で表される基は、



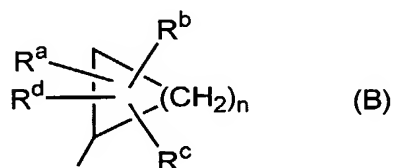
[式中、 Y は単結合、 C_{1-3} アルキレン基、 C_{2-3} アルケニレン基、 C_{2-3} アルキニレン基、 $-CO(CH_2)_p-$ 、 C_{2-3} アルケニレンカルボニル基、 $-O-$ 、 $-O$

—(CH₂)₂—、—O—(CH₂)₃—又は—CONH(CH₂)_p—を表し、ここにおいて、pは0～3の整数を表し、

R⁸はハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、アリール、アリー
 5 ルC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、トリフルオロメトキシ、C₃₋₇シクロアルキルオキシ、アリールオキシ、アリールC₁₋₃アルキルオキシ、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₃₋₇シクロアルキルカルボニル、ホルミル、ニトロ、アミノ、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ、シアノ、ヒドロキシル、C₁₋₃アルキルチオ、C₁₋₄アルコキシカルボニルC₁₋₃アルキル、カルボキシC₁₋₃アルキル、C₁₋₄アル
 10 コキシカルボニル、アリールC₁₋₃アルキルオキシカルボニル、カルボキシル及びスルファモイルから選択される1～3個の原子又は基で置換されてもよいN、O及びSから選択される0～3個のヘテロ原子を含む5又は6員の芳香環からなる単環又は多環系の基；

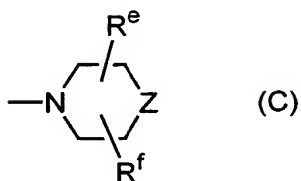
C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、C₁₋₄アルコキシカルボニル、アリール、アリールC₁₋₆アルキル、C₁₋₃アルコキシ及びヒドロキシルから選択される1～4個の原子又は基で置換されてもよいC
 15 ₅₋₇シクロアルケニル基；又は

下記式(B)で表される基



(式中、R^a、R^b、R^c及びR^dは同一又は異なって水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₇シクロアルキル基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、C₁₋₄アルコキシカルボニル基、アリール基、アリールC₁₋₆アルキル基、C₁₋₃アルコキシ
 20 基又はヒドロキシル基を表すか、或いはR^a及びR^bが同一炭素原子上に結合する場合には、一緒になってオキソ基又はチオキソ基を形成していてもよく、或いはR^c及びR^dが同一炭素原子上に結合する場合には、当該炭素原子と共にスピロ環を形成していてもよく、或いはR^a、R^b及びR^cから選択される2又は3個の基が一緒になってC₆₋₁₅ポリシクロアルキル基を形成していてもよく、nは
 25

1 ～ 6 の整数を表す)を表す]であり、式(C)で表される基は、



(式中、 R^e 及び R^f は同一又は異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、アリール基、アリール C_{1-6} アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基又はヒドロキシル基を表すか、或いは R^e 及び R^f が同一炭素原子上に結合する場合には当該炭素原子と共にスピロ環を形成していてもよく、Zは炭素原子、酸素原子又はイオウ原子を表す)であり、

R^5 は水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、トリフルオロメチル基、 C_{1-3} アルコキシ基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシメチル基又はアリール基を表すか、

或いは R^4 と R^5 が一緒になってそれらが結合するベンゼン環と共に C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルケニル、アリール C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-3} アルキル、アリールスルホニル、 C_{1-8} アルキリデン、 C_{1-8} アルケニリデン、アリール C_{1-3} アルキリデン及び C_{3-7} シクロアルキル C_{1-3} アルキリデンから選択される1個の基によりそれぞれ置換されているテトラロン環若しくはインドール環を形成してもよく、

X^1 は水素原子を表す。

但し、式(I)において R^4 がパラ位の $-Y-R^8$ であり、ここにおいて、Yが C_{1-3} アルキレン基又は C_{2-3} アルケニレン基であり、 R^8 がアミノ、 C_{1-6} アルキル、アリール又は C_{1-3} アルキルチオ基によって置換されてもよいピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基及びピリミジニル基から選ばれる不飽和ヘテロ環基である化合物を除く]

式(I)で表される化合物の生理的に許容される塩とは、構造中に酸付加塩を形成しうる基を有する式(I)の化合物の生理的に許容される酸付加塩、又は構造中

に塩基との塩を形成しうる基を有する式(I)の化合物の生理的に許容される塩基との塩を意味する。酸付加塩の具体例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酢酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩等の有機酸塩、及びグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸塩が挙げられる。塩基との塩の具体例としては、ナトリウム塩、カリウム塩又はカルシウム塩のようなアルカリ金属又はアルカリ土類金属塩、ピリジン塩、トリエチルアミン塩のような有機塩基との塩、リジン、アルギニン等のアミノ酸との塩が挙げられる。

式(I)の化合物並びにその塩は、水和物及び／又は溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物及び／又は溶媒和物もまた本発明の化合物に包含される。また、式(I)の化合物は、場合により1個以上の不斉炭素原子を有し、また幾何異性を生じることがある。したがって、式(I)の化合物は、場合により、数種の立体異性体として存在しうる。これらの立体異性体、それらの混合物及びラセミ体は本発明の化合物に包含される。

本明細書における用語について以下に説明する。

本明細書では、「C₁₋₆アルキルカルボニル」のように炭素原子数を規定しているが、この炭素原子数は直後に続く基又は部分のみを修飾する。したがって、上記の場合、C₁₋₆はアルキルのみを修飾するので、「C₁アルキルカルボニル」とはアセチルに該当する。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

「C₁₋₆アルキル基」は直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、その具体例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル及びこれらの均等物が挙げられる。また、「C₆₋₁₀アルキル基」は直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、具体例としては、オクチル、ノニル、デシル及びこれらの均等物が挙げられる。

「C₂₋₆アルケニル基」とは、直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、二重結合を少なくとも1個有するものを意味し、例えばビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、1-、2-若しくは3-ブテニル、2-、3-若しくは4-ペンテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、5-ヘキセニル及びこれらの均等物が挙げられる。

「C₂₋₆アルキニル基」とは、直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、三重結合を少なくとも1個有するものを意味し、例えばエチニル、1-若しくは2-プロピニル、1-、2-若しくは3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル及びこれらの均等物が挙げられる。

「C₃₋₇シクロアルキル基」の具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びこれらの均等物が挙げられる。

「C₅₋₇シクロアルケニル基」の具体例としては、シクロペンテン-1-イル、シクロヘキセン-1-イル、シクロヘプテン-5-イル及びこれらの均等物が挙げられる。

「アリール基」は非置換若しくは置換されたアリール基を意味し、非置換アリール基とは、N、O及びSから選択される0～3個のヘテロ原子を含む、5又は6員の芳香環からなる単環又は多環系の基を意味し、多環系の場合には少なくとも1つの環が芳香環であればよい。非置換アリール基の具体例としては、フェニル、ナフチル、フルオレニル、アントリル、ビフェニリル、テトラヒドロナフチル、インダニル、フェナントリル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、キノリル、ベンゾ[d]-1,3-ジオキサニル、ベンゾ[b]-1,4-ジオキサニル、ベンゾ[d]オキサゾリル、ベンゾ[b]-1,4-ジオキセピニル、ベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾ[b]チオフェニル、ベンゾ[b]フラニル、ベンズイミダゾリル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロ-1,8-ナフチリジニル、ジベンゾ[b,d]フラニル及びこれらの均等物が挙げられる。

置換されたアリール基とは、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 C_{1-3} アルキルチオ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、 C_{1-3} アルコキシカルボニル、 C_{1-3} アルキルカルボニル、ホルミル、ニトロ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、フェニル、ベンジル及びベンジルオキシから選ばれる1～3個で置換されている前記非置換アリール基を意味し、例えば、2-、3-若しくは4-メチルフェニル、2-、3-若しくは4-エチルフェニル、2-、3-若しくは4-イソプロピルフェニル、2-、3-若しくは4-tert-ブチルフェニル、2-、3-若しくは4-フルオロフェニル、2-、3-若しくは4-クロロフェニル、2-、3-若しくは4-トリフルオロメチルフェニル、2-、3-若しくは4-メトキシフェニル、2-、3-若しくは4-ジフルオロメトキシフェニル、2-、3-若しくは4-トリフルオロメトキシフェニル、2-、3-若しくは4-シアノフェニル、2-、3-若しくは4-ヒドロキシフェニル、2-、3-若しくは4-カルボキシフェニル、2-、3-若しくは4-メトキシカルボニルフェニル、2-、3-若しくは4-アセチルフェニル、2-、3-若しくは4-ホルミルフェニル、2-、3-若しくは4-ニトロフェニル、2-、3-若しくは4-シクロヘキシルフェニル、2-、3-若しくは4-メチルチオフェニル、2-、3-若しくは4-アミノフェニル、2-、3-若しくは4-フェニルフェニル、2-、3-若しくは4-ベンジルフェニル、2-、3-若しくは4-ベンジルオキシフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2,3-ジメチルフェニル、2,4-ジメチルフェニル、3,4-ジメチルフェニル、2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル、4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシフェニル、2,4,6-トリメチルフェニル、2-アミノピリジル、2-メチルアミノピリジル、5-メチルピリミジニル、1-メチル-2-ピロリル、2-アセチルアミノ-4-メチル-5-チアゾリル、1-メチルベンズイミダゾール-2-イル、4-メチル-2-チエニル、5-メチル-2-チエニル、5-メチル-2-フリル、5-メチ

ルベンゾ[d]-1,3-ジオキサニル、3,5-ジメチル-4-イソキサゾリル及びこれらの均等物が挙げられる。

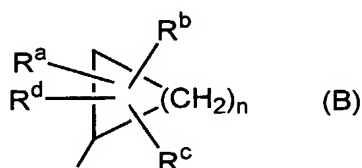
「C₁₋₃アルキレン基」とは、直鎖状、分枝鎖状のいずれでもよく、具体例としては、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-及びこれらの均等物が挙げられる。

「C₂₋₃アルケニレン基」とは、直鎖状、分枝鎖状のいずれでもよく、二重結合を少なくとも1個有するものを意味し、具体例としては、-CH=CH-、-CH₂-CH=CH-及びこれらの均等物が挙げられる。

「C₂₋₃アルキニレン基」の具体例としては、-C≡C-、-CH₂-C≡C-、-C≡C-CH₂-が挙げられる。

炭素原子数を規定したアルキル、シクロアルキル、アルケニル若しくはアルキニル部分、又はアリール、アルキレン、アルケニレン若しくはアルキニレン部分を含む複合基の具体例としては、該当部分に各基についての前述の具体例を当てはめたものを挙げる事ができる。例えば、C₁₋₆アルコキシ基の具体例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ヘキシルオキシ及びこれらの均等物が挙げられる。

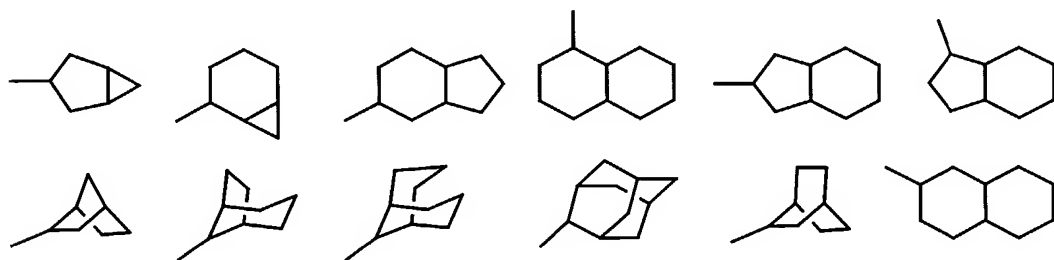
下記式(B)：



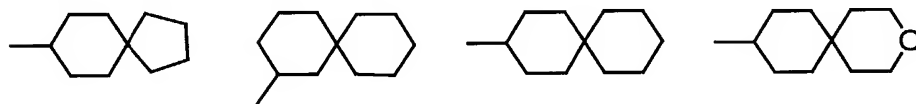
で表される基は、非置換若しくは置換されたC₃₋₈シクロアルキル基、非置換若しくは置換されたC₆₋₁₅ポリシクロアルキル基及び非置換若しくは置換されたスピロ環基を意味する。非置換C₃₋₈シクロアルキル基の具体例としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基が挙げられる。置換されたC₃₋₈シクロアルキル基の具体例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、フッ素、トリフルオロメチル、メトキシカルボニル、フェニル、メトキシ及びヒドロキシルから選択される1～4個の原子又は基によりそれぞれ置換されたシクロペンチル基、シクロヘキシル基若しくはシクロヘプチ

ル基；3-オキソシクロペンチル基；3-オキソシクロヘキシル基；3-オキソシクロヘプチル基及びこれらの均等物が挙げられる。

「 C_{6-15} ポリシクロアルキル基」とは、「 C_{6-15} 縮合多環式飽和炭化水素から誘導される基」及び「 C_{6-15} 架橋式飽和炭化水素から誘導される基」を意味する。非置換 C_{6-15} ポリシクロアルキル基の具体例は以下に示すとおりであり、これらの均等物も含まれる。

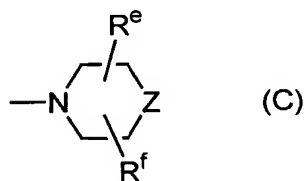


スピロ環基とは、O、N及びSから選択される0～2個のヘテロ原子を有していてもよい3～7員のものを意味する。非置換スピロ環基の具体例は以下に示すとおりであり、これらの均等物も含まれる。

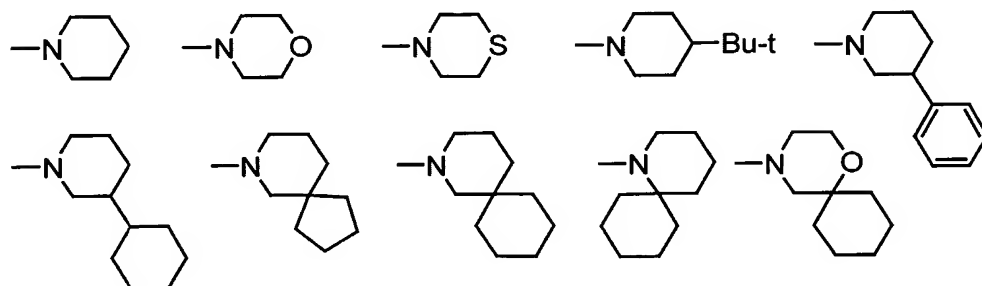


「 C_{1-8} アルキリデン」の具定例としては、メチリデン、エチリデン及びこれらの均等物が挙げられる。

下記式(C)：



で表される基の具体例は以下に示すとおりであり、これらの均等物も含まれる。



本発明の化合物のうちで好適なものとしては、式(I)において R^1 が C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基又はアリールスルホニルアミノ基であり、

R^2 が水素原子、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、 $-(CH_2)_2-N(R^{61})(R^{71})$ であり、ここにおいて、 R^{61} は水素原子、 C_{1-3} アルキル基、ヒドロキシ C_{2-3} アルキル基、アミノ C_{2-3} アルキル基、ホルミル基、 C_{1-3} アルキルカルボニル基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、アリールカルボニル基又はアリール C_{1-3} アルキルオキシカルボニル基であり、 R^{71} は水素原子、 C_{1-3} アルキル基、ヒドロキシ C_{2-3} アルキル基又はアミノ C_{2-3} アルキル基であり、

R^4 が C_{6-10} アルキル基、前記式(C)で表される基又は前記式(A)で表される基[但し、前記式(A)は、Yが単結合、 C_{1-3} アルキレン基、 C_{2-3} アルケニレン基、 C_{2-3} アルキニレン基、 $-CO(CH_2)_p$ 、 $-$ 、 C_{2-3} アルケニレンカルボニル基、 $-O-$ 又は $-O-(CH_2)_2-$ であり、ここにおいて、 p' が0~2の整数であり、 R^8 がハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、アリール、アリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、トリフルオロメトキシ、アリールオキシ、 C_{1-3} アルキルカルボニル、 C_{3-7} シクロアルキルカルボニル、ホルミル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-3} アルキルチオ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル C_{1-3} アルキル、カルボキシ C_{1-3} アルキル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、アリール C_{1-3} アルキルオキシカルボニル及びカルボキシルから選択される1~3個の原子又は基で置換されてもよいN、O及びSから選択される0~3個のヘテロ原子を含む5又は6員の芳香環からなる単環又は多環系の基； C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、アリール、アリール C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ及びヒドロキシから選択される1~4個の原子又は基で置換されてもよい C_{5-7} シクロアルケニル基；又は前記式(B)で表される基]であり、

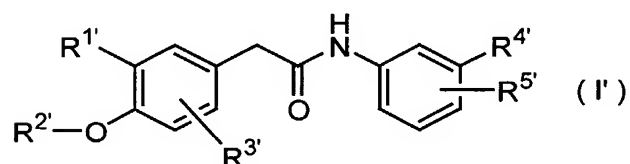
R^3 、 R^5 及び X^1 が前掲と同じものである、

N-アリールフェニルアセトアミド誘導体又はその生理的に許容される塩又はそ

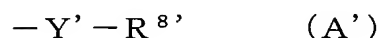
の水和物若しくは溶媒和物が挙げられる。

式(I)において、 R^4 が基： $-N(X^1)-$ に対してメタ位の関係に位置し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び X^1 が前掲と同じものであるN-アリールフェニルアセトアミド誘導体又はその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物は更に好ましい。

一層好適な化合物としては、下記式(I')で表されるN-アリールフェニルアセトアミド誘導体又はその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物が挙げられる。



- 〔式中、 $R^{1'}$ は C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基又はアリールスルホニルアミノ基を表し、
 $R^{2'}$ は水素原子、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基又は $-(CH_2)_2-N(R^{6'}) (R^{7'})$ を表し、ここにおいて、 $R^{6'}$ は水素原子、 C_{1-3} アルキル基、ヒドロキシ C_{2-3} アルキル基、アミノ C_{2-3} アルキル基、ホルミル基又はアリール C_{1-3} アルキルオキシカルボニル基を表し、 $R^{7'}$ は水素原子、 C_{1-3} アルキル基、ヒドロキシ C_{2-3} アルキル基又はアミノ C_{2-3} アルキル基を表し、
 $R^{3'}$ は水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基又はアリール基を表し、
 $R^{4'}$ は C_{6-10} アルキル基、下記式(A')で表される基又は下記式(C')表される基を表し、ここにおいて式(A')で表される基は、

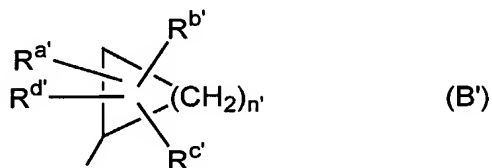


〔式中、 Y' は単結合、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CO-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-CO(CH_2)_2-$ 、 $-COCH=CH-$ 、 $-O-$ 又は $-O(CH_2)_2-$ を表し、

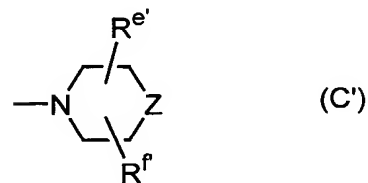
- $R^{8'}$ はハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、アリール、アリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、トリフルオロメトキシ、アリールオキシ、 C_{1-3} アルキルカルボニル、 C_{3-7} シ

クロアルキルカルボニル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルキルチオ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル C_{1-3} アルキル、カルボキシ C_{1-3} アルキル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル及びカルボキシルから選択される1～3個の原子又は基によりそれぞれ置換されてもよいN、O及びSから選択される0～3個のヘテロ原子を含む5又は6員の芳香環からなる単環又は多環系の基；

C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フッ素、トリフルオロメチル、アリール、 C_{1-3} アルコキシ又はヒドロキシルから選択される1～4個の原子又は基によりそれぞれ置換されてもよい C_{5-7} シクロアルケニル基；又は下記式(B')で表される基



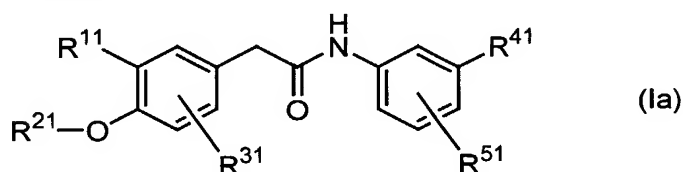
(式中、 $R^{a'}$ 、 $R^{b'}$ 、 $R^{c'}$ 及び $R^{d'}$ は同一又は異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、フッ素原子、トリフルオロメチル基、アリール基、 C_{1-3} アルコキシ基又はヒドロキシル基を表すか、或いは $R^{a'}$ 及び $R^{b'}$ が同一炭素原子上に結合する場合には、一緒になってオキソ基を形成していてもよく、或いは $R^{c'}$ 及び $R^{d'}$ が同一炭素原子上に結合する場合には、当該炭素原子と共にスピロ環を形成していてもよく、或いは $R^{a'}$ 、 $R^{b'}$ 及び $R^{c'}$ から選択される2又は3個の基が一緒になって C_{6-15} ポリシクロアルキル基を形成していてもよく、 n' は1～5の整数を表す)を表す]であり、式(C')で表される基は、



(式中、 $R^{e'}$ 及び $R^{f'}$ は同一又は異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、フッ素原子、トリフルオロメチル基、アリール基、 C_{1-3} アルコキシ基又はヒドロキシル基を表すか、或いは $R^{e'}$ 及び $R^{f'}$ が同一炭素原子上に結合する場合には当該炭素原子と共にスピロ環を形成していてもよく、Zは炭素原子、酸素原子又はイオウ原子を表す)であり、

R^{5'} は水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₃アルキル基、トリフルオロメチル基、C₁₋₃アルコキシ基、トリフルオロメトキシ基又はアリール基を表すか、
 或いはR^{4'} とR^{5'} が一緒になってそれらが結合するベンゼン環と共にC₁₋₈アルキル、アリールC₁₋₃アルキル、C₃₋₇シクロアルキルC₁₋₃アルキル、アリー
 5 ルスルホニル、C₁₋₈アルキリデン、C₁₋₈アルケニリデン、アリールC₁₋₃アルキリデン及びC₃₋₇シクロアルキルC₁₋₃アルキリデンから選択される1個の基によりそれぞれ置換されているテトラロン環若しくはインドール環を形成してもよい]

上記式(I')で表される化合物には、下記式(I a)で表されるN-アリールフ
 10 ェニルアセトアミド誘導体又はその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物が含まれている。



〔式中、R¹¹はC₁₋₄アルコキシ基、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基又はアリールスルホニルアミノ基
 15 を表し、

R²¹は水素原子、C₁₋₆アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基又は—
 (CH₂)₂—N(R⁶²)(R⁷²)を表し、ここにおいて、R⁶²は水素原子、C₁₋₃アルキル基、ヒドロキシC₂₋₃アルキル基、アミノC₂₋₃アルキル基、ホルミル基
 又はアリールC₁₋₃アルキルオキシカルボニル基を表し、R⁷²は水素原子、C₁₋₃アルキル基、ヒドロキシC₂₋₃アルキル基又はアミノC₂₋₃アルキル基を表し、
 20 R³¹は水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基又はアリール基を表し、
 R⁴¹はC₆₋₁₀アルキル基；

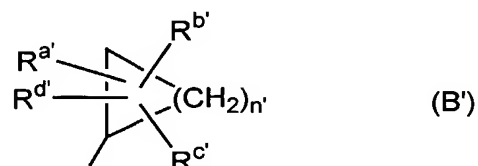
ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、トリフルオロメチル、トリ
 フルオロエチル、アリール、アリールC₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、トリ
 25 フルオロメトキシ、アリールオキシ、C₁₋₃アルキルカルボニル、C₃₋₇シクロアルキルカルボニル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、C₁₋₃アルキルチオ、C₁₋₄アルコキシカルボニルC₁₋₃アルキル、カルボキシC₁₋₃アルキル、C₁₋₄ア

ルコキシカルボニル及びカルボキシルから選択される 1 ～ 3 個の原子又は基で置換されてもよい N、O 及び S から選択される 0 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 5 又は 6 員の芳香環からなる単環又は多環系の基；

C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フッ素、トリフルオロメチル、アリー

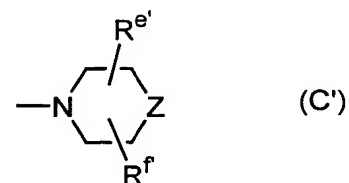
- 5 ル、C₁₋₃アルコキシ又はヒドロキシルから選択される 1 ～ 4 個の原子又は基で置換されてもよい C₅₋₇シクロアルケニル基；

下記式(B')で表される基



- 10 (式中、R^{a'}、R^{b'}、R^{c'}及びR^{d'}は同一又は異なって水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₇シクロアルキル基、フッ素原子、トリフルオロメチル基、アリール基、C₁₋₃アルコキシ基又はヒドロキシル基を表すか、或いはR^{a'}及びR^{b'}が同一炭素原子上に結合する場合には、一緒になってオキソ基を形成していてもよく、或いはR^{c'}及びR^{d'}が同一炭素原子上に結合する場合には、当該炭素原子と共にスピロ環を形成していてもよく、或いはR^{a'}、R^{b'}及びR^{c'}から選択される
- 15 2又は3個の基が一緒になってC₆₋₁₅ポリシクロアルキル基を形成していてもよく、n'は1～5の整数を表す)；又は

下記式(C')で表される基



- 20 (式中、R^{e'}及びR^{f'}は同一又は異なって水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₇シクロアルキル基、フッ素原子、トリフルオロメチル基、アリール基、C₁₋₃アルコキシ基又はヒドロキシル基を表すか、或いはR^{e'}及びR^{f'}が同一炭素原子上に結合する場合には当該炭素原子と共にスピロ環を形成していてもよく、Zは炭素原子、酸素原子又はイオウ原子を表す)を表し、

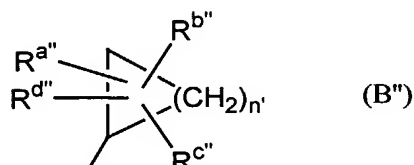
R⁵¹は水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₃アルキル基、トリフルオロメチル基、C

₁₋₃アルコキシ基、トリフルオロメトキシ基又はアリール基を表す]

式(I a)において、R⁴¹がハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、トリフルオロメチル、アリール、アリールC₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、トリフルオロメトキシ、シアノ、C₁₋₃アルキルチオ、C₁₋₄アルコキシカルボニル及びカルボキシルから選択される1～3個の原子又は基で置換されてもよいN、O及びSから選択される0～3個のヘテロ原子を含む5又は6員の芳香環からなる単環又は多環系の基；

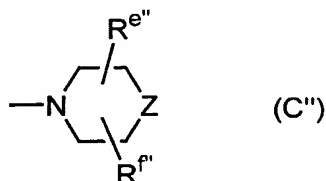
C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フッ素、トリフルオロメチル、アリール又はC₁₋₃アルコキシから選択される1～4個の原子又は基で置換されてもよいC₅₋₇シクロアルケニル基；

下記式(B'')で表される基



(式中、R^{a''}、R^{b''}、R^{c''}及びR^{d''}は同一又は異なって水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₇シクロアルキル基、フッ素原子、トリフルオロメチル基、アリール基又はC₁₋₃アルコキシ基を表すか、或いはR^{a''}及びR^{b''}が同一炭素原子上に結合する場合には、一緒になってオキソ基を形成していてもよく、或いはR^{c''}及びR^{d''}が同一炭素原子上に結合する場合には、当該炭素原子と共にスピロ環を形成していてもよく、或いはR^{a''}、R^{b''}及びR^{c''}から選択される2又は3個の基が一緒になってC₆₋₁₅ポリシクロアルキル基を形成していてもよく、n'は1～5の整数を表す)；又は

下記式(C'')で表される基



(式中、R^{e''}及びR^{f''}は同一又は異なって水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₇シクロアルキル基、フッ素原子、トリフルオロメチル基、アリール基又はC₁₋

アルコキシ基を表すか、或いは $R^{e'}$ 及び $R^{f'}$ が同一炭素原子上に結合する場合には当該炭素原子と共にスピロ環を形成していてもよく、Zは炭素原子、酸素原子又はイオウ原子を表す)であり、

R^{11} 、 R^{21} 、 R^{31} 、 R^{51} は前記と同じものである化合物又はその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物が好ましい。

式(I a)においてより一層好ましい化合物は、 R^{11} がメトキシ基であり、 R^{21} が水素原子、アセチル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基、ブチルカルボニル基、tert-ブチルカルボニル基、ベンゾイル基又は2-アミノエチル基であり、

R^{31} が水素原子又はヨウ素原子であり、

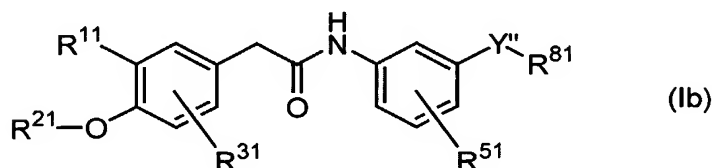
R^{41} がフッ素、塩素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、トリフルオロメチル、フェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、メチルフェニル、トリフルオロメチルフェニル、トリフルオロメトキシフェニル、トリフルオロメトキシ、メチルチオ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル及びカルボキシルから選択される1～3個の原子又は基によりそれぞれ置換されてもよいフェニル基、ナフチル基、チエニル基、ピロリル基、ベンゾ[d]-1,3-ジオキサニル基、ベンゾ[b]フラニル基、ベンゾ[b]チオフェニル基若しくはジベンゾ[b, d]フラニル基；又は

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フッ素、トリフルオロメチル、フェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、メチルフェニル、トリフルオロメチルフェニル及びトリフルオロメトキシフェニルから選択される1～4個の原子又は基によりそれぞれ置換されてもよいシクロヘキセニル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘブチル基、ビスクロ[2, 2, 2]オクチル基、アダマンチル基、1-ピペリジニル基、7-アザスピロ[4, 5]デカン-7-イル基、2-アザスピロ[5, 5]ウンデカン-2-イル基、1-アザスピロ[5, 5]ウンデカン-1-イル基、4-モルホリニル基、4-チオモルホリニル基若しくは1-オキサ-4-アザスピロ[5, 5]ウンデカン-4-イル基；であり、

R^{51} が水素原子、フッ素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、トリフルオロメトキシ基又はフェニル基

であるN-アリールフェニルアセトアミド誘導体又はその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物が挙げられる。

- 5 下記式(I b)で表されるN-アリールフェニルアセトアミド誘導体又はその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物も上記式(I')で表される化合物に含まれている。



- 10 [式中、 R^{11} は C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基又はアリールスルホニルアミノ基を表し、

- R^{21} は水素原子、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基又は $-(CH_2)_2-N(R^{62})(R^{72})$ を表し、ここにおいて、 R^{62} は水素原子、 C_{1-3} アルキル基、ヒドロキシ C_{2-3} アルキル基、アミノ C_{2-3} アルキル基、ホルミル基
15 又はアリール C_{1-3} アルキルオキシカルボニル基を表し、 R^{72} は水素原子、 C_{1-3} アルキル基、ヒドロキシ C_{2-3} アルキル基又はアミノ C_{2-3} アルキル基を表し、 R^{31} は水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基又はアリール基を表し、

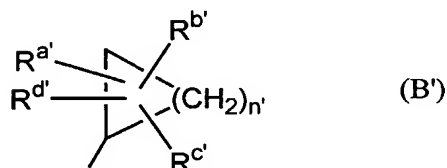
- Y'' は $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CO-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-CO(CH_2)_2-$ 、 $-COCH=CH-$ 、 $-O-$ 又は
20 は $-O(CH_2)_2-$ を表し、

- R^{81} はハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、アリール、アリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、トリフルオロメトキシ、アリールオキシ、 C_{1-3} アルキルカルボニル、 C_{3-7} シクロアルキルカルボニル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルキルチオ、
25 C_{1-4} アルコキシカルボニル C_{1-3} アルキル、カルボキシ C_{1-3} アルキル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル及びカルボキシルから選択される1～3個の原子又は基で置換されてもよいN、O及びSから選択される0～3個のヘテロ原子を含む5又

は6員の芳香環からなる単環又は多環系の基；

C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フッ素、トリフルオロメチル、アリー
ル、 C_{1-3} アルコキシ又はヒドロキシルから選択される1～4個の原子又は基で
置換されてもよい C_{5-7} シクロアルケニル基；又は

5 下記式(B')で表される基



(式中、 $R^{a'}$ 、 $R^{b'}$ 、 $R^{c'}$ 及び $R^{d'}$ は同一又は異なって水素原子、 C_{1-6} アルキ
ル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、フッ素原子、トリフルオロメチル基、アリー
ル基、 C_{1-3} アルコキシ基又はヒドロキシル基を表すか、或いは $R^{a'}$ 及び $R^{b'}$ が同
10 一炭素原子上に結合する場合には、一緒になってオキシ基を形成していてもよく、
或いは $R^{c'}$ 及び $R^{d'}$ が同一炭素原子上に結合する場合には、当該炭素原子と共
にスピロ環を形成していてもよく、或いは $R^{a'}$ 、 $R^{b'}$ 及び $R^{c'}$ から選択される
2又は3個の基が一緒になって C_{6-15} ポリシクロアルキル基を形成していても
よく、 n' は1～5の整数を表す)を表し、

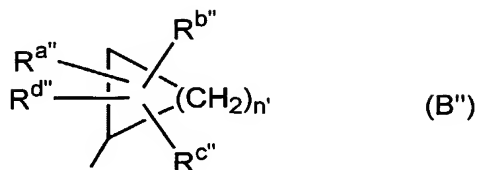
15 R^{51} は水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、トリフルオロメチル基、 C_{1-3}
アルコキシ基、トリフルオロメトキシ基又はアリール基を表す]

式(I b)において、 Y'' が $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-$
 $O-$ 又は $-O(CH_2)_2-$ であり、

20 R^{81} がハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、トリフルオロメチル、
アリール、アリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、トリフルオロメトキシ、
シアノ、 C_{1-3} アルキルチオ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル及びカルボキシルか
ら選択される1～3個の原子又は基で置換されてもよいN、O及びSから選択さ
れる0～3個のヘテロ原子を含む5又は6員の芳香環からなる単環又は多環系の
基；

25 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フッ素、トリフルオロメチル、アリー
ル又は C_{1-3} アルコキシから選択される1～4個の原子又は基で置換されてもよ
い C_{5-7} シクロアルケニル基；又は

下記式(B'')で表される基



(式中、 $R^{a''}$ 、 $R^{b''}$ 、 $R^{c''}$ 及び $R^{d''}$ は同一又は異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、フッ素原子、トリフルオロメチル基、アリール基又は C_{1-3} アルコキシ基を表すか、或いは $R^{a''}$ 及び $R^{b''}$ が同一炭素原子上に結合する場合には、一緒になってオキソ基を形成していてもよく、或いは $R^{c''}$ 及び $R^{d''}$ が同一炭素原子上に結合する場合には、当該炭素原子と共にスピロ環を形成していてもよく、或いは $R^{a''}$ 、 $R^{b''}$ 及び $R^{c''}$ から選択される2又は3個の基が一緒になって C_{6-15} ポリシクロアルキル基を形成していてもよく、 n' は1～5の整数を表す)であり、

R^{11} 、 R^{21} 、 R^{31} 、 R^{51} は前記と同じものである化合物又はその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物が好ましい。

式(I b)においてより一層好ましい化合物は、 R^{11} がメトキシ基であり、 R^{21} が水素原子、アセチル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基、ブチルカルボニル基、tert-ブチルカルボニル基、ベンゾイル基、2-アミノエチル基であり、 R^{31} が水素原子、ヨウ素原子であり、 Y'' が $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-O-$ 又は $-O(CH_2)_2-$ であり、

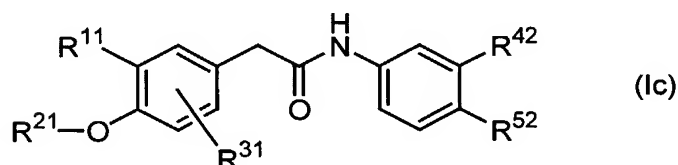
R^{81} がフッ素、塩素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、トリフルオロメチル、フェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、メチルフェニル、トリフルオロメチルフェニル、トリフルオロメトキシフェニル、トリフルオロメトキシ、メチルチオ及びメトキシカルボニルから選択される1～3個の原子又は基によりそれぞれ置換されてもよいフェニル基、ナフチル基若しくはチエニル基；又は

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フッ素、トリフルオロメチル、フェニル、フルオロフェニル、ク

クロフェニル、メチルフェニル、トリフルオロメチルフェニル及びトリフルオロメトキシフェニルから選択される 1～4 個の原子又は基によりそれぞれ置換されてもよいシクロヘキセニル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、ビスシクロ[2, 2, 2]オクチル基、アダマンチル基；であり、

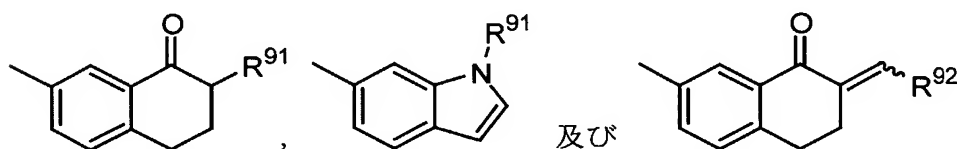
- 5 R^{51} が水素原子、フッ素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、トリフルオロメトキシ基又はフェニル基
- であるN-アリールフェニルアセトアミド誘導体又はその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物が挙げられる。

- 10 下記式(Ic)で表されるN-アリールフェニルアセトアミド誘導体又はその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物も上記式(I')で表される化合物に含まれている。



- 15 [式中、 R^{11} は C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基又はアリールスルホニルアミノ基を表し、

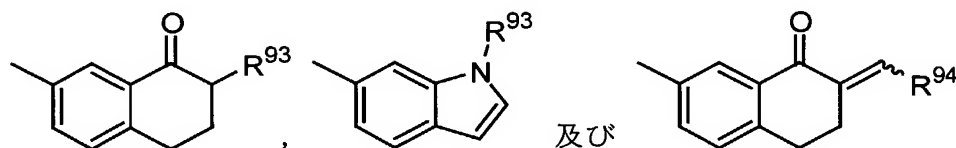
- R^{21} は水素原子、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基又は— $(CH_2)_2-N(R^{62})(R^{72})$ を表し、ここにおいて、 R^{62} は水素原子、 C_{1-3} アルキル基、ヒドロキシ C_{2-3} アルキル基、アミノ C_{2-3} アルキル基、ホルミル基又はアリール C_{1-3} アルキルオキシカルボニル基を表し、 R^{72} は水素原子、 C_{1-3} アルキル基、ヒドロキシ C_{2-3} アルキル基又はアミノ C_{2-3} アルキル基を表し、
- 20 R^{31} は水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基又はアリール基を表し、 R^{42} と R^{52} は一緒になってそれらが結合するベンゼン環と共に下記グループから選択される基



- 25 (式中、 R^{91} は C_{1-8} アルキル基；アリール C_{1-3} アルキル基； C_{3-7} シクロアル

キル C_{1-3} アルキル基又はアリールスルホニル基を表し、 R^{92} は C_{1-7} アルキル
 基； C_{1-7} アルケニル基；ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、
 トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、アリール、アリール C_{1-3} アルキル、
 C_{1-3} アルコキシ、トリフルオロメトキシ、アリールオキシ、 C_{1-3} アルキルカル
 5 ボニル、 C_{3-7} シクロアルキルカルボニル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、
 C_{1-3} アルキルチオ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル C_{1-3} アルキル、カルボキシ
 C_{1-3} アルキル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル及びカルボキシルから選択される
 1～3個の原子又は基で置換されてもよいフェニル基；アリール C_{1-2} アルキル
 基； C_{3-7} シクロアルキル基又は C_{3-7} シクロアルキル C_{1-2} アルキル基を表す）
 10 を形成する]

式(I c)においてより一層好ましい化合物は、 R^{11} がメトキシ基であり、
 R^{21} が水素原子、アセチル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、
 イソプロピルカルボニル基、ブチルカルボニル基、tert-ブチルカルボニル基、
 ベンゾイル基、2-アミノエチル基であり、
 15 R^{31} が水素原子、ヨウ素原子であり、
 R^{42} と R^{52} が一緒になってそれらが結合するベンゼン環と共に下記グループか
 ら選択される基



(式中、 R^{93} はブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、イソブチル基、ヘプチル基
 又はベンゼン環部分がフッ素、塩素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、
 20 tert-ブチル、シクロヘキシル、トリフルオロメチル、フェニル、フルオロフェ
 ニル、クロロフェニル、メチルフェニル、トリフルオロメチルフェニル、トリフ
 ルオロメトキシフェニル、トリフルオロメトキシ、メチルチオ及びメトキシカル
 ボニルから選択される1～3個の原子又は基によりそれぞれ置換されてもよいベ
 ンジル基、フェネチル基若しくはフェニルプロピル基を表し、
 25 R^{94} はイソプロピル基又はフッ素、塩素、メチル、エチル、プロピル、イソプ
 ロピル、tert-ブチル、シクロヘキシル、トリフルオロメチル、フェニル、フル

オロフェニル、クロロフェニル、メチルフェニル、トリフルオロメチルフェニル、トリフルオロメトキシフェニル、トリフルオロメトキシ、メチルチオ及びメトキシカルボニルから選択される1～3個の原子又は基によりそれぞれ置換されてもよいフェニル基を表す)

- 5 であるN-アリールフェニルアセトアミド誘導体又はその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物が挙げられる。

本発明の化合物は、置換基 R^2 の化学構造の特徴から以下のとおりに分類できる。

- 10 式(I)において R^2 が水素原子であり、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び X^1 は前掲と同じものである化合物又はその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物、

式(I)において R^2 が C_{1-6} アルキルカルボニル基又はアリールカルボニル基であり、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び X^1 は前掲と同じものである化合物又はその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物、

- 15 式(I)において R^2 が $-(CH_2)_m-N(R^6)(R^7)$ であり、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 m 、 R^6 、 R^7 及び X^1 は前掲と同じものである化合物又はその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物、及び

- 20 式(I)において R^2 が $-(CH_2)_mOH$ 又は $-(CH_2)_qCOOH$ であり、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 m 、 q 及び X^1 は前掲と同じものである化合物又はその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

本発明の化合物である式(I')、式(I a)、式(I b)及び式(I c)で表されるN-アリールフェニルアセトアミド誘導体又はその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物も同様に前記分類に従って分けることができる。

- 25 好適な化合物の具体例として、下記の化合物及びその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物が挙げられる。

N-(3-シクロヘキシルフェニル)-4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルアセトアミド(実施例1の化合物)、

N-[3-(アダマンタン-2-イル)フェニル]-4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルアセトアミド(実施例3の化合物)、

N-(3-シクロペンチルフェニル)-4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル
アセトアミド(実施例4の化合物)、

N-[3-(シクロヘキシルメチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-3-メトキシ
フェニルアセトアミド(実施例5の化合物)、

5 N-[3-(シクロヘキセン-1-イル)フェニル]-4-ヒドロキシ-3-メト
キシフェニルアセトアミド(実施例9の化合物)、

4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[3-(2-フェニルシクロヘキサ-1-
イル)フェニル]フェニルアセトアミド(実施例11の化合物)、

10 4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[3-(4-メチルシクロヘキサ-1-
イル)フェニル]フェニルアセトアミド(実施例13の化合物)、

N-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-イル)フェニル]-4-ヒド
ロキシ-3-メトキシフェニルアセトアミド(実施例20の化合物)、

4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-(3-フェニルフェニル)フェニルアセト
アミド(実施例35の化合物)、

15 4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[3-(2-フェニルエチニル)フェニル]
フェニルアセトアミド(実施例36の化合物)、

4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[3-(2-フェニルエチル)フェニル]フ
ェニルアセトアミド(実施例54の化合物)、

20 4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[3-[(Z)-2-フェニルビニル]フェ
ニル]フェニルアセトアミド(実施例56の化合物)、

4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-(2-フェニルエチル)
フェニル]フェニルアセトアミド(実施例60の化合物)、

4-(2-アミノエトキシ)-N-(3-シクロヘキシルフェニル)-3-メトキ
シフェニルアセトアミド(実施例61の化合物)、

25 4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-
イル)フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド(実施例62の化合物)、

4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-(3-フェニルフェニル)フェ
ニルアセトアミド(実施例63の化合物)、

4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(3-フルオロフェニル)フェニル]-3

ーメトキシフェニルアセトアミド(実施例66の化合物)、

4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(4-クロロフェニル)フェニル]-3-
メトキシフェニルアセトアミド(実施例67の化合物)、

5 4-アセトキシ-N-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-イル)フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド(実施例69の化合物)、

4-ベンゾイルオキシ-N-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-イル)フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド(実施例70の化合物)、

10 4-tert-ブチルカルボニルオキシ-N-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-イル)フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド(実施例71の化合物)、

N-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-イル)フェニル]-4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルアセトアミド(実施例80の化合物)、

4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[3-(4-トリフルオロメチルシクロヘキサ-1-イル)フェニル]フェニルアセトアミド(実施例81の化合物)、

15 4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[3-(3-メチルシクロヘキサ-1-イル)フェニル]フェニルアセトアミド(実施例83の化合物)、

N-[3-(2,6-ジメチルシクロヘキサ-1-イル)フェニル]-4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルアセトアミド(実施例84の化合物)、

20 N-[3-(3,5-ジメチルシクロヘキサ-1-イル)フェニル]-4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルアセトアミド(実施例85の化合物)、

N-[3-(4-tert-ブチルピペリジン-1-イル)フェニル]-4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルアセトアミド(実施例86の化合物)、

N-[3-(3-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)フェニル]-4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルアセトアミド(実施例87の化合物)、

25 N-[3-(3-メチルピペリジン-1-イル)フェニル]-4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルアセトアミド(実施例88の化合物)、

N-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-イル)フェニル]-4-ヒドロキシ-5-ヨード-3-メトキシフェニルアセトアミド(実施例98の化合物)、

4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[3-(2-クロロチオフェン-5-イ

ル)フェニル]フェニルアセトアミド(実施例100の化合物)、

4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[3-(1-tert-ブトキシカルボニルピ
ロール-2-イル)フェニル]フェニルアセトアミド(実施例101の化合物)、

5 4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[3-(2-シクロヘキシルエチル)フェ
ニル]フェニルアセトアミド(実施例114の化合物)、

4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(2-シクロヘキシルフェニル)フェニ
ル]-3-メトキシフェニルアセトアミド(実施例122の化合物)、

4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(2-フルオロフェニル)フェニル]-3
-メトキシフェニルアセトアミド(実施例123の化合物)、

10 4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(4-フルオロフェニル)フェニル]-3
-メトキシフェニルアセトアミド(実施例124の化合物)、

4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(2-クロルフェニル)フェニル]-3-
メトキシフェニルアセトアミド(実施例125の化合物)、

15 4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(3-クロルフェニル)フェニル]-3-
メトキシフェニルアセトアミド(実施例126の化合物)、

4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)フェニ
ル]-3-メトキシフェニルアセトアミド(実施例129の化合物)、

4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-(2-メチルフェニル)
フェニル]フェニルアセトアミド(実施例131の化合物)、

20 4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-(2,4,6-トリメチル
フェニル)フェニル]フェニルアセトアミド(実施例133の化合物)、

4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(3-イソプロピルフェニル)フェニル]
-3-メトキシフェニルアセトアミド(実施例136の化合物)、

25 4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-(4-トリフルオロメチ
ルフェニル)フェニル]フェニルアセトアミド(実施例140の化合物)、

4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-(2-トリフルオロメチ
ルフェニル)フェニル]フェニルアセトアミド(実施例142の化合物)、

4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-(2-フェニルフェニ
ル)フェニル]フェニルアセトアミド(実施例143の化合物)、

4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-(3-フェニルフェニル)フェニル]フェニルアセトアミド(実施例145の化合物)、

4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(3-メトキシカルボニルフェニル)フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド(実施例146の化合物)、

5 4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-(3-トリフルオロメトキシフェニル)フェニル]フェニルアセトアミド(実施例150の化合物)、

4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-(2-メチルチオフェニル)フェニル]フェニルアセトアミド(実施例158の化合物)、

10 4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-(チオフェン-3-イル)フェニル]フェニルアセトアミド(実施例161の化合物)、

4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-(ナフタレン-1-イル)フェニル]フェニルアセトアミド(実施例163の化合物)、

15 4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(2H-ベンゾ[d]-1,3-ジオキソラン-5-イル)フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド(実施例164の化合物)、

4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(ベンゾフラン-2-イル)フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド(実施例166の化合物)、

4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(3-tert-ブチルフェニル)フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド(実施例169の化合物)、

20 4-(2-アミノエトキシ)-N-[(2-フルオロ-5-フェニル)フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド(実施例170の化合物)、

4-(2-アミノエトキシ)-N-[(2-メトキシ-3-フルオロ-5-フェニル)フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド(実施例171の化合物)、

25 4-(2-アミノエトキシ)-N-[(2-メチル-5-フェニル)フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド(実施例172の化合物)、

4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-フェニル-4-メチル)フェニル]フェニルアセトアミド(実施例173の化合物)、

4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[(2-メトキシ-5-フェニル)フェニル]フェニルアセトアミド(実施例177の化合物)、

4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[(3-トリフルオロメチル-5-フェニル)フェニル]フェニルアセトアミド(実施例178の化合物)、

4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[(3-フェニル-4-トリフルオロメトキシ)フェニル]フェニルアセトアミド(実施例179の化合物)、

5 4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[(4-メチル-3,5-ジフェニル)フェニル]フェニルアセトアミド(実施例181の化合物)、

4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(3-シクロヘキシルフェニル)フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド(実施例183の化合物)、

10 4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(2-tert-ブチルフェニル)フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド(実施例184の化合物)、

4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-(3-フェノキシフェニル)フェニル]フェニルアセトアミド(実施例186の化合物)、

4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-(2-フェニルエチルオキシ)フェニル]フェニルアセトアミド(実施例187の化合物)、

15 4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-[(cis)-4-tert-ブチルシクロヘキサン-1-イル]フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド(実施例194の化合物)、

20 4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-[(trans)-4-tert-ブチルシクロヘキサン-1-イル]フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド(実施例195の化合物)、

4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-(ピペリジン-1-イル)フェニル]フェニルアセトアミド(実施例197の化合物)、

4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(3-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド(実施例199の化合物)、

25 4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-(3-フェニルピペリジン-1-イル)フェニル]フェニルアセトアミド(実施例200の化合物)、

4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-(2-アザスピロ[5,5]ウンデカン-2-イル)フェニル]フェニルアセトアミド(実施例201の化合物)、

4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-[2-(3-メチルフェニル)エチル]フェニル]フェニルアセトアミド(実施例217の化合物)、

4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]フェニル]フェニルアセトアミド(実施例219の化合物)、

5 4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[1-オキソ-2-フェニルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-7-イル]フェニルアセトアミド(実施例225の化合物)、

4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[1-ベンジルインドール-6-イル]フェニルアセトアミド(実施例238の化合物)及び

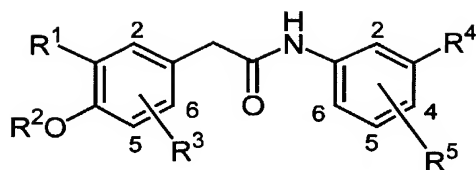
10 4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[1-オキソ-2-フェニルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-7-イル]フェニルアセトアミド(実施例249の化合物)。

式(I)の化合物に含まれる化合物の具体例として、後記実施例の化合物に加えて表1の化合物及びその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物が挙げられる。

15 なお、本明細書の表1並びに後記参考例及び実施例の表中において記載の簡略化のために、次のような略号を用いることもある。

Me : メチル基、Et : エチル基、i-Pr : イソプロピル基、Bu : ブチル基、t-Bu : tert-ブチル基、Ph : フェニル基、Ms : メタンサルホン基、
20 Boc : tert-ブトキシカルボニル基。

表 1



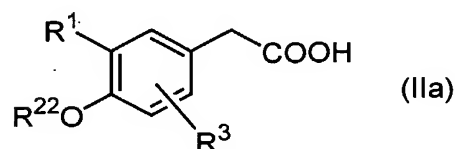
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
MeO	H ₂ NCH ₂ CH ₂ —	H		H
HO	H	6-I		4-CF ₃
MsNH	H ₂ NCH ₂ CH ₂ —	H		H
MeO	H	5-I		H
MeO	H ₂ NCH ₂ CH ₂ —	2-I	—Ph	4-F
Cl	H ₂ NCH ₂ CH ₂ —	H	—CH ₂ CH ₂ Ph	H
PhSO ₂ NH	H ₂ NCH ₂ CH ₂ —	H	—Ph	H
MeO	HOCH ₂ CH ₂ HNCH ₂ CH ₂ —	H	—Ph	3-OCF ₃
MeO	(HOCH ₂ CH ₂) ₂ NCH ₂ CH ₂ —	H		H
MeO	H ₂ NCH ₂ CH ₂ HNCH ₂ CH ₂ —	5-Br		H
MeO	HOOCCH ₂ CH ₂ —	5-Cl		H
NO ₂	H ₂ NCH ₂ CH ₂ —	H		2-Me
MeO	H ₂ NCH ₂ CH ₂ —	H		H
MeO	H ₂ NCH ₂ CH ₂ —	5-Bu-t		H
NH ₂	H	H		H
MeO	H ₂ NCH ₂ CH ₂ —	5-CHO		H
Me ₂ N	H	H		H
MeO	PhCO—	H		H
MeO	H ₂ NCH ₂ CH ₂ —	H		4-Cl

式(I)の化合物は、例えば以下の方法により製造することができる。

製法A

式(I)において、 R^2 が水素、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基又は $-(CH_2)_m-N(R^6)(R^7)$ [m 、 R^6 及び R^7 は前掲に同じものを表す。

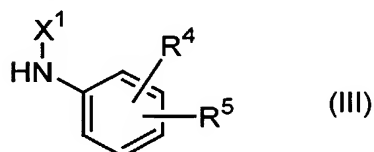
5 但し、 $-N(R^6)(R^7)$ が第1及び第2アミノ基であるものを除く]である化合物は、下記式(IIa)



[式中、 R^{22} は水素、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基又は $-(CH_2)_m-N(R^6)(R^7)$ [m 、 R^6 及び R^7 は前掲に同じものを表す。但し、 $-N(R^6)(R^7)$ が第1及び第2アミノ基であるものを除く]を表し、 R^1 及び R^3 は前掲に同じものを表す]

10

で表される化合物と下記式(III)



(式中、 R^4 、 R^5 及び X^1 は前掲に同じものを表す)

15

の化合物を反応させることにより製造することができる。

式(IIa)の化合物と式(III)の化合物の反応は、アミド形成反応に通常用いられる反応条件下に行われる。式(IIa)の化合物は、カルボキシル基における反応性誘導体に変換させた後に、式(III)の化合物を反応させてもよい。

20

式(IIa)におけるカルボキシル基の反応性誘導体としては、例えば低級アルキルエステル(特にメチルエステル)、活性エステル、酸無水物、酸ハライド(特に酸クロリド)を挙げることができる。活性エステルの具体例としては、p-ニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、ペンタフルオロフェニルエステルが挙げられる。酸無水物の具体例としては、対称酸無水物又はクロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチル、イソ吉草酸、ピバリン酸との混合酸無水物が挙げられる。

25

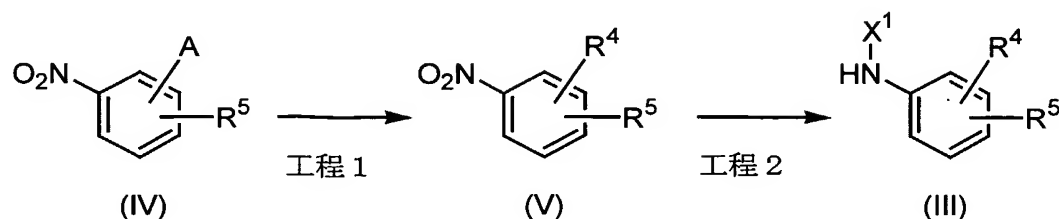
式(I I a)の化合物自体を用いる場合には、本反応は通常、縮合剤の存在下に行われる。縮合剤の具体例としては、N, N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド、1 -エチルー 3 - (3 -ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、N, N' -カルボニルジイミダゾール、ベンゾトリアゾール - 1 -イルオキシトリス(ピロリジノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスファート等が挙げられる。これらの縮合剤は単独で、又は、これら縮合剤と、N -ヒドロキシコハク酸イミド、N -ヒドロキシベンゾトリアゾール等のペプチド合成試薬と組み合わせて用いることができる。

式(I I a)の化合物又はその反応性誘導体と式(I I I)の化合物との反応は、溶媒中又は無溶媒下に行われる。使用する溶媒は、原料化合物の種類等に従って選択されるべきであるが、例えばトルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル、塩化メチレン、クロロホルム、酢酸エチル、アセトン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。これらの溶媒はそれぞれ単独で、或いは2種以上の混合溶媒として用いられる。なお、式(III)の化合物は、塩酸塩等の酸付加塩の形で使用し、反応系中で遊離塩基を生成させてもよい。

本反応は通常塩基の存在下で行われる。塩基の具体例としては、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウムのような無機塩基、或いは、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、N -メチルモルホリン、ピリジン、4 -ジメチルアミノピリジンのような有機塩基が挙げられる。反応温度は用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常、約 - 3 0 °C ~ 約 1 5 0 °C、好ましくは約 - 1 0 °C ~ 約 7 0 °C である。式(I I a)又は式(I I I)の化合物の構造中に反応に関与する官能基が存在する場合には、それらを常法に従って保護しておき、反応終了後に保護基を脱離させることが望ましい。

本工程における原料化合物(I I a)は、市販されているか、自体公知の方法、例えば、Korean J. Med. Chem., 1, 36 (1991); J. Med. Chem., 39, 4942 (1996); J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 833 (1984); J. Am. Chem. Soc., 72, 5163 (1950); J. Org. Chem., 24, 4658 (1983)並びに Synthesis, 126 (1981)に記載の方法、あるいはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

一方、式(I I I)の化合物は、市販されているか、或いは以下の方法により製造することができる。



(式中、Aは脱離原子又は脱離基を表し、 R^4 、 R^5 及び X^1 は前掲に同じものを表す)

式(I V)においてAで表される脱離原子又は脱離基の具体例としては、例えば、ハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、ヒドロキシ基、ボロン酸基が挙げられる。

(工程 1)

式(V)の化合物の R^4 が C_{6-10} アルキル基、上記式(A)で表される基〔但し、式(A)において、Yは単結合、 C_{1-3} アルキレン基、 C_{2-3} アルケニレン基、 C_{2-3} アルキニレン基又は C_{2-3} アルケニレンカルボニル基であり、 R^8 は前記と同じものである〕である場合は、例えば、式(I V)の化合物の基Aがハロゲン原子又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基である場合は、有機亜鉛誘導体、有機スズ誘導体、アリールボロン酸誘導体、アルキン誘導体、アルケン誘導体等を用い、式(I V)の化合物が有機亜鉛誘導体、有機スズ誘導体、アリールボロン酸誘導体、アルキン誘導体又はアルケン誘導体である場合はハロゲン誘導体、トリフルオロメタンスルホニルオキシ誘導体等を用いて、例えば、J. Org. Chem., 56, 1445 (1991); Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 25, 508 (1986); Synth. Commun., 11, 513 (1981); Synthesis, 627 (1980); Org. React., 27, 345 (1982) 並びに Synthesis, 993 (1991)に記載の方法、或いはこれらに準じた方法により製造することができる。

R^4 が上記式(A)で表される基〔但し、式(A)において、Yは $-CO(CH_2)_p$ 、 $-CONH(CH_2)_p-$ であり、 R^8 は前記と同じものである〕である式(V)の化合物は、市販されているか、自体公知の方法あるいはそれらの方法に準じて製造することができる。

式(V)の化合物の R^4 が上記式(A)で表される基〔但し、式(A)において、Yは—O—、—O—(CH₂)₂—又は—O—(CH₂)₃—であり、 R^8 は前記と同じものである〕である場合は、例えば、Aがハロゲン原子である原料とフェノール誘導体とを原料に使用する場合は Chem. Ber., 38, 2212 (1905) あるいは J. Org. Chem., 50, 3717 (1985) に記載の方法、Aがヒドロキシル基である原料とハロゲン誘導体あるいはアルコール類を原料に使用する場合は J. Med. Chem., 25, 57 (1982); J. Pharm. Sci., 56, 871 (1967) あるいは Org. React., 42, 335 (1992) に記載の方法、或いはこれらに準じた方法により製造することができる。

式(V)の化合物の R^4 が上記式(C)で表される基である場合は、例えば、Aがトリフルオロメタンスルホニルオキシ基又はハロゲン原子である原料とアミン誘導体とを原料に使用し、例えば、Tetrahedron Lett., 39, 7979 (1998) 又は Tetrahedron, 55, 13285 (1999) に記載の方法、或いはこれらに準じた方法により製造することができる。

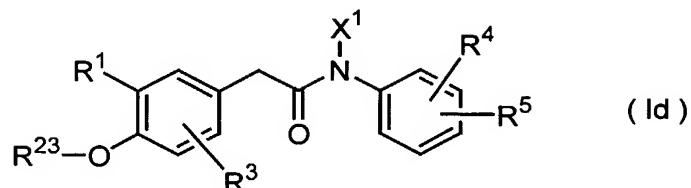
(工程 2)

本工程は、式(V)の化合物を適当な溶媒中で、ニトロ基をアミノ基に還元するのに適した還元剤で処理するか、又は接触還元により行われる。還元剤の具体例としては、鉄、亜鉛、スズ等の金属又は塩化第2スズ等の金属塩と酸又はその塩(例：塩酸、酢酸、塩化アンモニウムなど)との組み合わせが挙げられる。塩化第2スズは単独でも使用することができる。接触還元は、パラジウム炭素、白金等の触媒の存在下、常圧又は加圧下で行われる。使用する溶媒は、還元剤又は触媒の種類等に従って選択されるべきであるが、例えば、エタノール、酢酸エチル、アセトン、ジメチルホルムアミド、水、酢酸、塩酸等が挙げられ、これらの溶媒はそれぞれ単独で、或いは2種以上の混合溶媒として用いられる。反応温度は用いる還元剤又は触媒の種類等により異なるが、通常20℃～150℃である。

R^4 と R^5 が一緒になって結合するベンゼン環と共にテトラロン環若しくはインドール環を形成している式(III)の化合物は、市販のテトラロン誘導体又はインドール誘導体を原料としてアルドール反応又は塩基存在下でのアルキル化反応を行った後、前記(工程2)と同様の方法で製造することができる。具体例を参考例8及び参考例9に示す。

製法B

式(I)において、 R^2 が $-(CH_2)_mOH$ 又は $-(CH_2)_qCOOH$ である化合物は、下記式(I d)



- 5 [式中、 R^{23} は $-(CH_2)_mOW^1$ 又は $-(CH_2)_qCOOW^1$ を表し、 W^1 はメトキシ基又はエトキシ基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、1個又は2個のメトキシ基で置換されてもよいベンジル基を表し、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X^1 、 m 及び q は前掲に同じものを表す]

10 で表される化合物を加水分解、酸分解又は接触水素添加することによって製造することができる。

上記式(I d)において W^1 で表される基の具体例としては、メチル基、エチル基、tert-ブチル基、メトキシメチル基、2-エトキシエチル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、2,4-ジメトキシベンジル基が挙げられる。

15 加水分解反応は常法に従って行うことができ、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリと適当な溶媒中で反応させることにより行うことができる。使用する溶媒の具体例としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水が挙げられ、これらは単独で、或いは2種以上混合して用いられる。

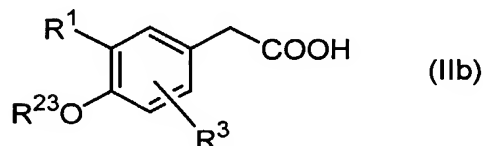
20 酸分解反応は、例えばトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホン酸エステル、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体などのルイス酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の有機酸、塩酸などの無機酸と処理することで行うことができる。使用する溶媒の具体例としては、ジエチルエーテル、塩化メチレン、酢酸エチル、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水が挙げられ、これらは単独で、或いは2種以上混合して用いられる。

25 接触水素添加は、例えばパラジウム炭素、水酸化パラジウム、白金などを触媒として常法に従い行うことができる。使用する溶媒の具体例としては、酢酸エチ

ル、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水が挙げられ、これらは単独で、或いは2種以上混合して用いられる。

又、当該反応は、新規な方法によって達成されてもよく、その方法を制限及び限定するものではない。

5 上記式(I d)の化合物は、下記式(I I b)



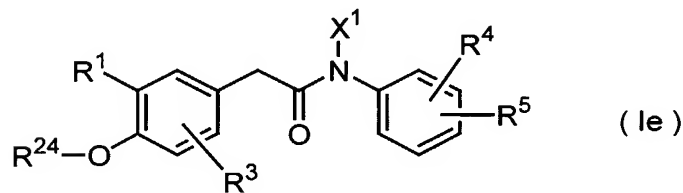
(式中、 R^1 、 R^{23} 及び R^3 は前掲に同じものを表す)

で表される化合物と上記式(I I I)の化合物を前記製法Aに記載の方法と同様にして反応させることにより製造することができる。

10 原料化合物(I I b)は、市販されているか、自体公知の方法により製造することができる。例えば、上記製法Aに記載の原料化合物(I I a)の製造方法あるいはこれらに準じた方法により製造することができる。

製法C

式(I)において、 R^2 が $-(CH_2)_m-NH(R^6)$ である化合物は、下記式(I e)



(式中、 R^{24} は $-(CH_2)_m-N(R^6)(W^2)$ 、 $-(CH_2)_m-N_3$ 又は $-(CH_2)_mW^3$ を表し、 W^2 は C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アリール C_{1-3} アルキルオキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基又はアリールカルボニル基を表し、 W^3 は窒素原子上で結合する環状イミド基を表し、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X^1 及び m は前掲に同じものを表す)

20 で表される化合物を製法Bに記載の加水分解、酸分解若しくは接触水素添加又は下記の還元、接触水素添加若しくは加水分解することによって製造できる。

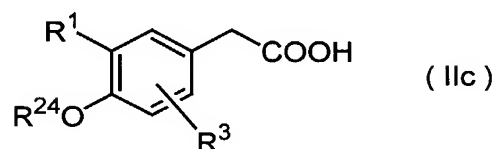
上記式(I e)において W^2 で表される基の具体例としては、tert-ブチルオキ

シカルボニル基、9-フルオレニルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基が挙げられる。W³で表される基の具体例としては、フタルイミド-1-イル基が挙げられる。

式(I e)においてR²⁴が-(CH₂)_m-N₃である化合物は、アジド基をアミノ基に還元するのに適した還元剤、例えばトリフェニルホスフィンで処理するか又は、接触水素添加により、式(I)の化合物へと導かれる。接触水素添加は、例えばパラジウム炭素、水酸化パラジウム、白金などを触媒として常法に従い行うことができる。使用する溶媒の具体例としては、酢酸エチル、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水が挙げられ、これらは単独で、或いは2種以上混合して用いられる。

式(I e)においてR²⁴が-(CH₂)_m-W³である化合物は、環状イミド基をアミノ基に変換するのに適した方法、例えばヒドラジン、酸あるいは塩基で処理することにより、式(I)の化合物へと導かれる。酸の具体例としては塩酸、硫酸などが挙げられ、塩基の具体例としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどが挙げられる。使用する溶媒の具体例としては、酢酸エチル、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水が挙げられ、これらは単独で、或いは2種以上混合して用いられる。

上記式(I e)の化合物は、下記式(I I c)



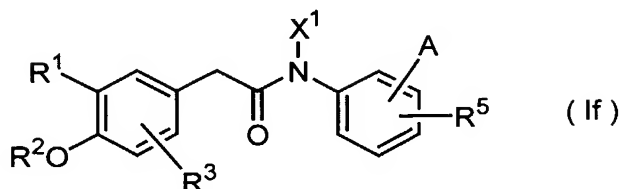
(式中、R¹、R²⁴及びR³は前掲に同じものを表す)

で表される化合物と上記式(I I I)の化合物を前記製法Aに記載の方法と同様にして反応させることにより製造することができる。

原料化合物(I I c)は、市販されているか、自体公知の方法により製造することができる。例えば、J. Med. Chem., 39, 2939 (1996)に記載の方法、上記製法Aに記載の原料化合物(I I a)の製造方法あるいはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

製法D

式(I)の化合物は、下記式(I f)



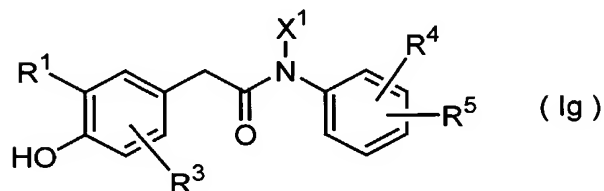
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 X^1 及びAは前掲に同じものを表す)

で表される化合物を原料化合物として製法Aの工程1に記載の反応を行うことにより製造することができる。

本反応における原料化合物(I f)は前記製法A、製法B及び製法Cに記載の方法と同様にして製造することができる。

製法E

式(I)の化合物は、下記式(I g)



(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 X^1 及び R^5 は前掲に同じものを表す)

の化合物を原料化合物として、自体公知の方法、例えばWO 00/50387号公報並びに特開昭63-295537号公報に記載の方法、或いはこれらに準じた方法により製造することができる。具体的に実施例33、69、70、71、72、73、74、119及び206に示す。

上記製法により生成する式(I)の化合物は、クロマトグラフィー、再結晶、再沈殿等の常法に従って単離・精製することができる。式(I)の化合物は、構造式中に存在する官能基の種類、原料化合物の選定、反応処理条件により、遊離塩基又は酸付加塩の形で得られるが、常法に従って式(I)の化合物に変換することができる。一方、構造式中に酸付加塩を形成しうる基を有する式(I)の化合物は、常法に従って各種の酸と処理することにより酸付加塩に導くことができる。

以下に、本発明の代表的化合物の薬理試験結果を示し、本発明の化合物についての薬理作用を説明するが、本発明はこれらの試験例に限定されるものではない。

試験例 1 : フェニルー 1, 4 -ベンゾキノン誘発身もだえ (Writhing) 試験法

フェニルー 1, 4 -ベンゾキノン (和光純薬、日本) (以下、「PBQ」と称する。) で誘発される身もだえ (Writhing) 試験法に対する試験化合物の効果を Proc. Soc. exp. Biol. Med., 95, 729 (1957) に記載の方法を参考に一夜絶食した雄性 Std: ddY マウス (一群 5 匹、体重 15 ~ 20 g) を用いて検討した。試験化合物を皮下投与する場合には 10 % Tween 80 (シグマ社、米国) および 10 % エタノールを含有する生理食塩液に試験化合物を適当な濃度に溶解し、経口投与の場合は、0.5 % トラガント水溶液に懸濁して実験に供した。試験化合物は 0.02 % PBQ 溶液 (5 % エタノールを含む生理食塩溶液) の腹腔内投与 60 分前に投与し、PBQ 投与の 5 分後から 10 分間の身もだえ回数を測定した。対照群には皮下投与の場合 10 % Tween 80 と 10 % エタノールを含有する生理食塩液を、経口投与の場合は 0.5 % トラガント水溶液を投与した。試験化合物投与群の身もだえ回数を対照群のそれと比較し、身もだえの抑制率を鎮痛効果として算出した。

$$\text{身もだえ抑制率 (\%)} = [(A - B) / A] \times 100$$

前記数式で、A は対照群の身もだえ回数、B は試験化合物群の身もだえ回数である。試験化合物の身もだえに対する抑制率からロジット分析法 (logit analysis) を適用して ED₅₀ 値 (mg / kg) を計算した。試験結果を表 2、表 3、表 4 及び表 5 に示す。

表 2

試験 化合物	抑制率(%)*	試験 化合物	抑制率(%)*	試験 化合物	抑制率(%)*
実施例1	100	実施例56	82.7	実施例96	47.0
実施例3	91.3	実施例58	54.4	実施例97	54.9
実施例4	79.6	実施例59	61.0	実施例100	100
実施例5	83.5	実施例60	50.5	実施例101	100
実施例6	68.9	実施例61	72.8	実施例102	58.1
実施例9	93.2	実施例62	100	実施例114	98.0
実施例11	88.4	実施例63	100	実施例160	47.4
実施例12	78.7	実施例64	56.1	実施例167	55.2
実施例13	100	実施例69	99.0	実施例189	65.9
実施例15	72.8	実施例70	93.2	実施例210	40.5
実施例16	64.1	実施例71	94.2	実施例233	67.0
実施例17	68.3	実施例77	100	実施例238	70.2
実施例20	96.1	実施例78	94.5	実施例243	62.2
実施例21	45.2	実施例80	100	実施例245	55.4
実施例24	47.1	実施例81	100	実施例247	59.2
実施例34	41.5	実施例82	66.7	実施例249	89.4
実施例35	89.4	実施例83	83.0	実施例250	55.0
実施例36	92.3	実施例84	67.7	実施例251	42.7
実施例37	59.6	実施例85	76.9	実施例253	48.3
実施例45	58.3	実施例86	78.8	実施例254	42.5
実施例48	48.6	実施例87	95.8	実施例255	64.9
実施例51	57.7	実施例88	76.6	カブサイシ	46.6
実施例52	47.6	実施例93	65.3		
実施例54	90.4	実施例95	62.2		

*試験化合物を1mg/kgの投与量で皮下投与したときの抑制率(%)

表 3

試験 化合物	ED ₅₀ (mg/kg sc)	試験 化合物	ED ₅₀ (mg/kg sc)	試験 化合物	ED ₅₀ (mg/kg sc)
実施例1	0.014	実施例45	0.55	実施例78	0.13
実施例3	0.46	実施例51	0.74	実施例80	0.37
実施例5	0.57	実施例54	0.081	実施例83	0.10
実施例9	0.23	実施例56	0.11	実施例84	0.45
実施例11	0.19	実施例59	0.53	実施例85	0.31
実施例12	0.32	実施例60	0.83	実施例86	0.33
実施例13	0.097	実施例61	0.13	実施例87	0.40
実施例17	0.62	実施例62	0.23	実施例101	0.23
実施例20	0.056	実施例63	0.016	実施例233	0.55
実施例34	0.48	実施例69	0.088	実施例238	0.37
実施例35	0.23	実施例70	0.16	実施例249	0.043
実施例36	0.046	実施例71	0.16	カブサイシ	1.15
実施例37	0.46	実施例77	0.25		

表 4

試験化合物	抑制率* (%)	試験化合物	抑制率* (%)	試験化合物	抑制率* (%)
実施例20	97.1	実施例140	91.0	実施例179	100
実施例59	75.5	実施例142	98.9	実施例181	80.9
実施例61	89.0	実施例143	73.2	実施例183	83.5
実施例62	96.1	実施例145	85.9	実施例184	100
実施例63	100	実施例146	76.9	実施例186	84.3
実施例66	100	実施例150	100	実施例194	96.2
実施例67	90.2	実施例158	95.1	実施例195	77.7
実施例69	73.5	実施例161	79.4	実施例197	89.1
実施例70	68.6	実施例163	87.9	実施例199	71.6
実施例122	99.0	実施例164	99.0	実施例200	84.2
実施例123	100	実施例166	96.0	実施例201	100
実施例124	100	実施例169	100	実施例209	73.0
実施例125	93.0	実施例170	87.9	実施例217	96.3
実施例126	89.9	実施例171	94.0	実施例218	74.0
実施例129	76.9	実施例172	75.9	実施例219	94.0
実施例131	100	実施例173	100	実施例225	73.5
実施例133	94.0	実施例177	78.9	カプサイシン	20.6**
実施例136	99.0	実施例178	100		

* 試験化合物を 10 mg / kg の投与量で経口投与したときの抑制率(%)

** カプサイシンを 30 mg / kg の投与量で経口投与したときの抑制率(%)

表 5

試験 化合物	ED ₅₀ (mg/kg po)	試験 化合物	ED ₅₀ (mg/kg po)	試験 化合物	ED ₅₀ (mg/kg po)
実施例20	1.28	実施例136	3.11	実施例177	3.41
実施例59	0.93	実施例140	2.18	実施例178	1.65
実施例60	0.68	実施例142	1.19	実施例179	0.95
実施例61	3.00	実施例143	3.72	実施例181	1.11
実施例62	0.43	実施例146	2.68	実施例183	3.09
実施例63	0.021	実施例150	1.32	実施例184	0.60
実施例69	2.81	実施例158	2.12	実施例186	1.83
実施例70	9.70	実施例161	2.79	実施例194	1.05
実施例122	0.58	実施例163	1.61	実施例197	5.26
実施例123	0.76	実施例164	1.56	実施例201	2.04
実施例124	0.71	実施例166	2.40	実施例209	6.79
実施例125	0.71	実施例169	1.29	実施例217	1.13
実施例126	2.19	実施例170	1.06	実施例218	1.82
実施例129	1.89	実施例171	0.96	実施例219	1.46
実施例131	1.10	実施例172	4.42	実施例225	4.79
実施例133	1.28	実施例173	0.87	カプサイシン	>30

表 2 に示すように、本発明の化合物は皮下投与で強い鎮痛作用を示した。表 3 に示す実施例化合物は ED_{50} 値が 1 mg/kg (皮下投与) 以下の強い鎮痛作用を示し、その中でも実施例 1、13、20、36、54、63、69、83 及び 249 の化合物は ED_{50} 値 0.1 mg/kg (皮下投与) 以下の非常に強い鎮痛作用を示した。

表 4 に示す本発明の化合物は経口投与で良好な鎮痛作用を示した。特に、表 5 に示す実施例 59、60、62、63、122、123、124、125、171、173、179 及び 184 の化合物は ED_{50} 値が 1 mg/kg (経口投与) 以下の強い鎮痛作用を示した。

試験例 2：刺激性の検討(アイワイピング試験)

試験化合物の刺激性は Jancso らの方法 [Acta Physiol. Acad. Sci. Hung., 19, 113-131 (1961) 参照] および Szallasi らの方法 [Brit. J. Pharmacol., 119, 283-290 (1996) 参照] を参考にして検討した。10% エタノールおよび 10% Tween 80 を含む生理食塩液に溶解した各濃度 ($\mu\text{g/ml}$) の試験化合物を Jcl:SD 系雄性ラット (一群 5~25 匹、体重 220~280 g) の眼内に滴下 (一滴) し、前肢での防御的拭い取り動作 (protective wiping movement) の回数 (3 分間) を数え、刺激性の指標とした。実験結果は平均値 \pm S.E.M. として示し、各試験化合物適用群と溶媒対照群との統計学的有意差はノンパラメトリック Dunnett 法による多重比較検定 (non-parametric Dunnett's multiple range test) を用いて検定し、 $p < 0.05$ を有意な差と判断した。結果を表 6 に示す。

表 6

試験化合物	濃度 (μ g/ml)	ワイピング 回数	試験化合物	濃度 (μ g/ml)	ワイピング 回数
溶媒対照群	—	2.0 \pm 0.4	溶媒対照群	—	2.0 \pm 1.1
カプサイシン	1	6.0 \pm 0.8	実施例20	100	5.0 \pm 1.3
	2	7.8 \pm 1.4		500	10.6 \pm 0.7**
	5	11.2 \pm 3.0*	実施例66	100	5.6 \pm 2.4
	10	26.4 \pm 6.0***		500	3.6 \pm 1.6
	20	38.0 \pm 4.8***	実施例67	100	3.8 \pm 1.3
溶媒対照群	—	3.2 \pm 1.2		500	13.4 \pm 2.8**
実施例61	20	2.0 \pm 0.8	実施例164	100	5.4 \pm 2.8
	100	7.4 \pm 2.1		500	2.8 \pm 1.7
	500	15.6 \pm 4.5*	実施例186	100	4.0 \pm 1.1
溶媒対照群	—	3.2 \pm 1.1		500	12.2 \pm 2.0**
実施例60	500	4.2 \pm 1.2	溶媒対照群	—	2.2 \pm 1.1
	1000	8.4 \pm 2.1	実施例225	500	4.4 \pm 2.1
実施例62	500	4.6 \pm 1.2		1000	1.6 \pm 1.2
	1000	7.6 \pm 1.4			
溶媒対照群	—	1.2 \pm 0.4			
実施例63	50	7.2 \pm 1.2			
	200	12.8 \pm 1.7**			

*p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001 (溶媒対照群と比較)

表 6 に示すように、カプサイシンは 5 μ g/ml の濃度で有意にワイピング回数が増加した。一方、表 6 に挙げた実施例化合物の刺激性はいずれもカプサイシンの 10 分の 1 以下の弱さであった。その中でも、実施例 60、62、66、164 及び 225 の化合物はいずれも 500 μ g/ml の高濃度において有意なワイピング回数の増加は観察されず、刺激性が極めて弱い。

上記試験結果から明らかなように、本発明の化合物並びにその生理的に許容される塩類及びその水和物若しくは溶媒和物は、強力な鎮痛作用を有し、しかも刺激性が弱く、経口投与でも有効である。従って、本発明の化合物は鎮痛薬及び抗

炎症薬として、また、既存の鎮痛薬が奏効しないニューロパシクペインやリウマチ性関節炎に起因する疼痛の治療薬として有用である。さらに、これらはそう痒症、アレルギー性及び非アレルギー性の鼻炎、膀胱過活動型の頻尿・尿失禁、卒中、過敏性腸症候群、喘息・慢性閉塞性肺疾患のような呼吸器疾患、皮膚炎、

5 粘膜炎、胃・十二指腸潰瘍、炎症性腸症候群及び肥満症の予防及び／又は治療薬としても有用である。

本発明の化合物の投与経路としては、経口投与、非経口投与、経皮投与、直腸内投与又は腔内投与のいずれでもよいが、経口、注射又は経皮投与が好ましい。本発明の化合物の投与量は、化合物の種類、投与方法、患者の症状・年齢等により異なるが、通常0.01～150mg/kg/日、好ましくは0.1～20mg/kg/日であり、1回又は数回に分けて投与することができる。

10

本発明の化合物は通常、医薬用担体と混合して調製した医薬組成物の形で投与される。医薬組成物の具体例としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などの経口剤、吸入剤、点鼻剤、軟膏剤、貼付剤、散布剤などの外用剤、

15 静注、筋注などの注射剤、点滴静注剤、点眼剤、坐剤が挙げられる。これらの医薬組成物は常法に従って調製される。

医薬用担体としては、医薬分野において常用され、かつ本発明の化合物と反応しない物質が用いられる。錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤製造に用いられる医薬用担体の具体例としては、乳糖、トウモロコシデンプン、白糖、マンニトール、

20 硫酸カルシウム、結晶セルロースのような賦形剤、カルメロースナトリウム、変性デンプン、カルメロースカルシウムのような崩壊剤、メチルセルロース、ゼラチン、アラビアゴム、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンのような結合剤、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、硬化油のような滑沢剤が挙げられる。錠剤は、カルナウバロウ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、ヒドロキシプロピルメチルフタレート、セルロースアセテートフタレート、白糖、酸化チタン、ソルビタン脂肪酸エステル、リン酸カルシウムのようなコーティング剤を用い、周知の方法でコーティングしてもよい。

25

シロップ剤製造に用いられる担体の具体例としては、白糖、ブドウ糖、果糖の

5 ような甘味剤、アラビアゴム、トラガント、カルメロースナトリウム、メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、結晶セルロース、ビーガムのような懸濁化剤、ソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80のような分散剤が挙げられる。シロップ剤製造にあたっては、必要に応じて矯味剤、芳香剤、保存剤等を添加することができる。また、用時溶解又は懸濁するドライシロップの形であってもよい。

軟膏剤の基剤の具体例としては、白色ワセリン、プラスチベース、サラシミツロウ、精製ラノリン、硬化ヒマシ油、マクロゴールが挙げられる。軟膏剤製造にあたっては、必要に応じて植物油、流動パラフィン等を添加することができる。

10 貼付剤の粘着基剤の具体例としては、ポリビニルピロリドン、ポリイソブチレン、酢酸ビニル共重合体、アクリル系共重合体のような高分子基剤、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、フタル酸ジエチル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジブチル、アセチル化モノグリセリドのような可塑剤が挙げられる。

15 坐剤の基剤の具体例としては、カカオ脂、飽和脂肪酸グリセリンエステル、グリセロゼラチン、マクロゴールが挙げられる。坐剤製造にあたっては、必要に応じて界面活性剤、保存剤等を添加することができる。

20 注射剤は、通常、式(I)の化合物の酸付加塩を注射用蒸留水に溶解して調製するが、必要に応じて溶解補助剤、緩衝剤、pH調整剤、等張化剤、無痛化剤、保存剤等を添加することができる。更に、本発明の化合物自体を注射用蒸留水又は植物油に懸濁した懸濁性注射剤の形であってもよく、この場合、必要に応じて基剤、懸濁化剤、粘調剤等を添加することができる。また、粉末又は凍結乾燥品を用時溶解する形であってもよく、この場合、必要に応じて賦形剤等を添加することができる。

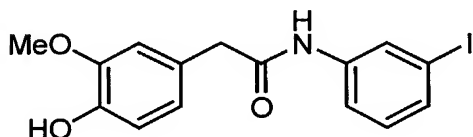
25 医薬組成物中における本発明の化合物の含有量はその剤形に応じて異なるが、通常、全組成物中0.01～70重量%である。これらの医薬組成物はまた、治療上有効な他の物質を含有していてもよい。

発明を実施するための最良の形態

以下に参考例及び実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。化合物の同定は、元素分析値、マスペクトル、IRスペクトル、NMRスペクトル、HPLCなどにより行った。HPLCの分析条件は、カラム [CAPCELL PAK C18 SG 120(資生堂製)、 ϕ 4.6×150 mm]、温度 25℃、流速 1 ml/分、溶出溶媒 10%、20%、25%、30%、40%、45%、50%、65%又は75%アセトニトリル/0.05%トリフルオロ酢酸水溶液(各実施例における濃度は表36参照)、UV(254 nm)で検出した。

参考例 1

4-ヒドロキシ-N-(3-ヨードフェニル)-3-メトキシフェニルアセトアミド(中間体1)の製造:



4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル酢酸(4.65 g)、ペンタフルオロフェノール(4.2 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(4.9 g)及び塩化メチレン(50 ml)の混合物を室温で18時間攪拌した。反応液を水洗し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 0%→100%ヘキサン/酢酸エチルのグラジエント)で精製して4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル酢酸 ペンタフルオロフェニルエステルを7.8 g得た。このものを酢酸エチル(80 ml)に溶解し、3-ヨードアニリン(7.4 g)を加え、60℃で18時間加熱攪拌した。溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 0%→100%ヘキサン/酢酸エチルのグラジエント)で精製して目的物を6.2 g得た。

参考例 2

3-(シクロヘキセン-1-イル)アニリン(中間体2)の製造:

(1)シクロヘキサノン(1 ml)及び2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン(2.4 g)を塩化メチレン(10 ml)に溶解し、無水トリフルオロメタンス

ルホン酸(1.8 ml)を加え、室温で18時間攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 0% → 100%ヘキサン/酢酸エチルのグラジエント)で精製して(シクロヘキセン-1-イル)トリフルオロメチルスルホネートを1.3 g得た。

- 5 (2)上記生成物1.3 gをエチレングリコールジメチルエーテル(10 ml)に溶解し、3-ニトロフェニルボロン酸(1.3 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(330 mg)、塩化リチウム(720 mg)及び2M炭酸ナトリウム水溶液(8 ml)を加え、3時間加熱還流した。酢酸エチルを加え、有機層を水洗し、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 0% → 100%ヘキサン/酢酸エチルのグラジエント)で精製して
- 10 3-(シクロヘキセン-1-イル)-1-ニトロベンゼンを700 mg得た。

- (3)上記生成物100 mgをエタノール(5 ml)に溶解し、還元鉄(140 mg)、塩化アンモニウム(53 mg)及び水(5 ml)を加え、1時間加熱還流した。不溶物をろ去した後、溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 0% → 100%ヘキサン/酢酸エチルのグラジエント)で精製して
- 15 目的物を60 mg得た。

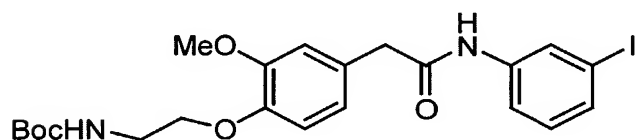
参考例3

3-シクロヘキシルアニリン(中間体3)の製造:

- 3-(シクロヘキセン-1-イル)-1-ニトロベンゼン(7.5 g)をエタノール(150 ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(750 mg)を加え、25℃で
- 20 接触水素添加を行った。触媒をろ去し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 0% → 100%ヘキサン/酢酸エチルのグラジエント)で精製して目的物を5.1 g得た。

参考例4

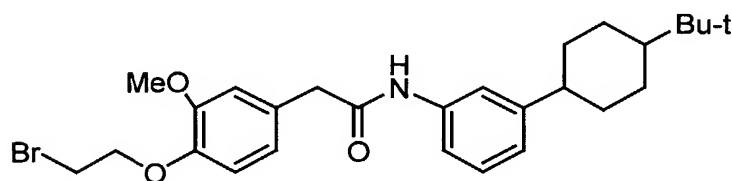
- 25 4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ]-N-(3-ヨードフェニル)-3-メトキシフェニルアセトアミド(中間体4)の製造:



中間体 1 (8.4 g)、1, 2-ジブロムエタン(160 ml)、40%水酸化カリウム水溶液(45 ml)及び40%テトラブチルアンモニウムヒドロキシド水溶液(4.5 ml)の混合物を40℃で18時間加熱撹拌した。反応液を水洗し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をジメチルホルムアミド(45 ml)に溶解し、フタルイミドカリウム(1.9 g)を加え、50℃で18時間撹拌した。反応液を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出し、水洗後、溶媒を減圧で留去した。残渣をエタノール(50 ml)に溶解し、ヒドラジン・1水和物(600 mg)を加え、3時間加熱還流した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した後、クロロホルムで抽出し、水洗後、溶媒を減圧で留去した。残渣をクロロホルム(50 ml)に溶解し、ジ-tert-ブチルジカルボナート(4.3 g)を加え、25℃で18時間撹拌した。溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 0%→100%ヘキサン/酢酸エチルのグラジエント)で精製して目的物を5.2 g得た。

参考例 5

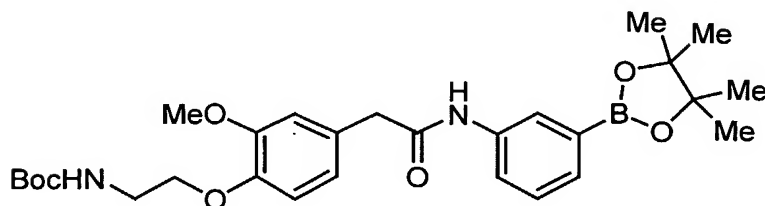
4-(2-ブロムエトキシ)-N-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサン-1-イル)フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド(中間体 5)の製造:



N-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサン-1-イル)フェニル]-4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルアセトアミド(実施例 20 の化合物)(1.5 g)、1, 2-ジブロムエタン(15 ml)、40%水酸化カリウム水溶液(5 ml)及び40%テトラブチルアンモニウムヒドロキシド水溶液(0.5 ml)の混合物を50℃で18時間撹拌した。反応液を水洗し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 0%→100%ヘキサン/酢酸エチルのグラジエント)で精製して目的物を1.6 g得た。

参考例 6

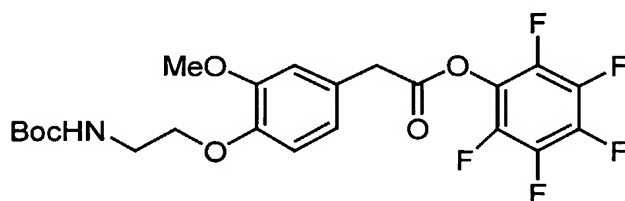
4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ]-N-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3-ジオキサボラン-2-イル)フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド(中間体6)の製造:



- 5 中間体4(4.2 g)をジメチルホルムアミド(42 ml)に溶解し、ビス(ピナコ
ラト)ジボラン(6 g)、酢酸カリウム(2.35 g)、1,1'-ビス(ジフェニルホ
スフィノ)フェロセンジクロロパラジウム錯体(652 mg)を加え、アルゴンガ
ス雰囲気下、80℃で24時間加熱攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、
1M水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶
媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:
10 0%→100%ヘキサン/酢酸エチルのグラジエント)で精製して目的物を4 g
得た。

参考例 7

- 15 4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ]-3-メトキシフェニ
ル酢酸ペンタフルオロフェニルエステル(中間体7)の製造:



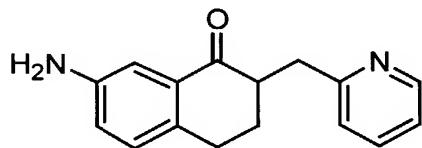
- (1) EP 0 721 939に記載の方法で合成した4-(2-アジドエトキシ)-3-
メトキシフェニル酢酸メチルエステル(72 g)をエタノール(1L)に溶解し1
0%パラジウム炭素(5 g)を加え25℃で接触水素添加した。触媒をろ去し、溶
媒を留去して4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシフェニル酢酸メチルエス
20 テルを得た。これをクロロホルム(500 ml)に溶かしジ-tert-ブチルジカル
ボナート(90 g)を加え、25℃で18時間攪拌した。溶媒を減圧で留去し、残
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 0%→100%ヘキサン

／酢酸エチルのグラジエント)で精製して4-[2-(tert-ブトキシカルボニル
アミノ)エトキシ]-3-メトキシフェニル酢酸メチルエステル(43.7 g)を得
た。

(2)上記エステル体をメタノール(350 ml)に溶かし、1 M水酸化ナトリウム
水溶液(350 ml)を加え25℃で18時間攪拌した。溶媒を減圧で留去し、残
渣を酢酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出して溶媒を減圧で留去した。残渣を
塩化メチレン(500 ml)に溶かし、ペンタフルオロフェノール(22 g)と1-
エチルー3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(23 g)を加
え、25℃で18時間攪拌した。反応液を水洗後、溶媒を留去し、残渣をシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：0%→100%ヘキサン／酢酸エチ
ルのグラジエント)で精製して目的物を42.3 g得た。

参考例8

7-アミノ-1-オキソ-2-(2-ピリジルメチル)-1,2,3,4-テトラ
ヒドロナフタレン(中間体8)の製造：

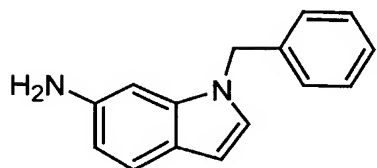


(1)7-ニトロ-1-テトラロン(500 mg)、ピリジン-2-アルデヒド(31
5 mg)、ピペリジン(0.15 ml)及び酢酸(0.4 ml)をトルエン(10 ml)
に溶解し12時間加熱還流した。反応液を水洗し、有機層を硫酸ナトリウムで乾
燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶
媒：0%→100%ヘキサン／酢酸エチルのグラジエント)で精製して7-ニトロ
-1-オキソ-2-(2-ピリジルメチリデン)-1,2,3,4-テトラヒドロナ
フタレンを140 mg得た。

(2)上記生成物(140 mg)をエタノール(5 ml)に溶解し、10%パラジウム
-炭素(20 mg)を加え、25℃で接触水素添加を行った。触媒をろ去した後、
溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：0%→
100%ヘキサン／酢酸エチルのグラジエント)で精製して中間体8を35 mg得
た。

参考例 9

6-アミノ-N-ベンジルインドール(中間体9)の製造:

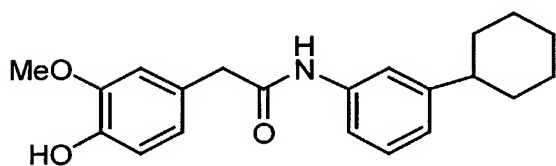


(1) 6-ニトロインドール(1.0 g)及び塩化ベンジル(2.2 g)をジメチルスルホキシド(10 ml)に溶解し、水酸化カリウム(1.0 g)を加え、室温で12時間攪拌した。酢酸エチルを加え、有機層を水洗し硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 0%→100%ヘキサン/酢酸エチルのグラジエント)で精製してN-ベンジル-6-ニトロインドールを1.4 g得た。

(2) 上記生成物(1.4 g)をエタノール(20 ml)に溶解し、還元鉄(1.7 g)、塩化アンモニウム(660 mg)及び水(10 ml)を加え、1時間加熱還流した。不溶物をろ去した後、溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 0%→100%ヘキサン/酢酸エチルのグラジエント)で精製して目的物を660 mg得た。

実施例 1

N-(3-シクロヘキシルフェニル)-4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルアセトアミドの製造:



中間体1(850 mg)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(250 mg)をテトラヒドロフラン(16 ml)に溶解し、アルゴンガス雰囲気下でシクロヘキシルジメチルアミンの0.5 Mテトラヒドロフラン溶液(20 ml)を室温に加え、18時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を反応液に加えた後、酢酸エチルで抽出、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 0%→100%ヘキサン/酢酸エチルのグラジエント)で精製して目的物を120 mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ) : 1.18–1.85 (10H, m), 2.45 (1H, m), 3.65 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.67 (1H, s), 6.81–6.82 (2H, m), 6.93 (1H, s), 6.95 (1H, d), 7.07 (1H, s), 7.17–7.25 (3H, m).

実施例 2～6

- 5 実施例 1 におけるシクロヘキシルジンクブロミドの代わりに各種ジンクブロミド類を用い、実施例 1 と同様に反応・処理して表 7 に示す化合物を得た。

表 7

実施例	R ⁴	実施例	R ⁴
2		5	
3		6	
4			

10 実施例 7～8

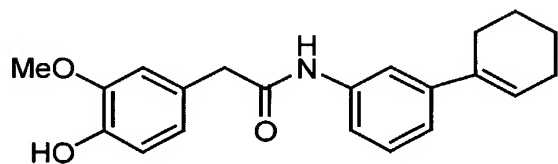
実施例 1 における 4-ヒドロキシ-N-(3-ヨードフェニル)-3-メトキシフェニルアセトアミド(中間体 1)の代わりに各種フェニルアセトアミド誘導体を用い、実施例 1 と同様に反応・処理して表 8 に示す化合物を得た。

表 8

実施例	R ¹
7	F
8	Cl

実施例 9

N-[3-(シクロヘキセン-1-イル)フェニル]-4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルアセトアミドの製造:

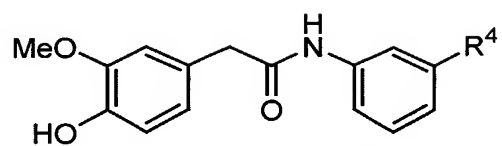


- 5 4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル酢酸 ペンタフルオロフェニルエステル(60mg)と中間体2(60mg)を酢酸エチルに溶解し、60℃で18時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 0%→100%ヘキサン/酢酸エチルのグラジエント)で精製して目的物を50mg得た。
- 10 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ): 1.63 (2H, m), 1.75 (2H, m), 2.17 (2H, m), 2.35 (2H, m), 3.67 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.65 (1H, s), 6.08 (1H, s), 6.82 (2H, m), 6.95 (1H, d), 7.05-7.15 (2H, m), 7.17-7.38 (3H, m).

実施例 10～28

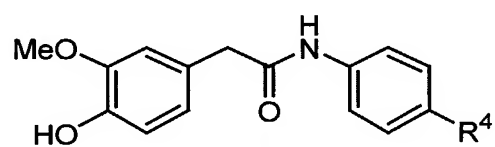
- 15 実施例9における3-(シクロヘキセン-1-イル)アニリン(中間体2)の代わりに各種アニリン誘導体を用い、実施例9と同様に反応・処理して表9、表10及び表11に示す化合物を得た。

表 9



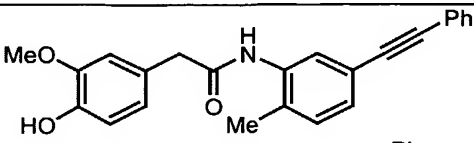
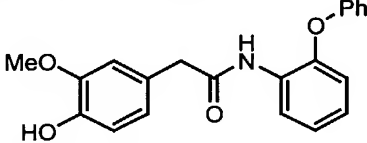
実施例	R ⁴	実施例	R ⁴	実施例	R ⁴
10		14		18	
11		15		19	
12		16		20	
13		17			

表 10



実施例	R ⁴	実施例	R ⁴
21		24	
22		25	
23		26	

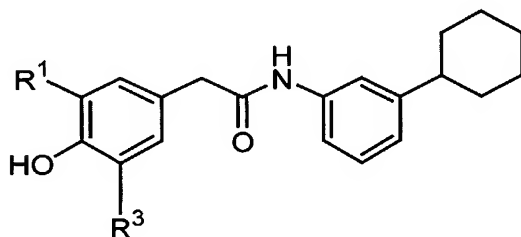
表 1 1

実施例	化合物
27	
28	

実施例 29～32

5 実施例 9 における 4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル酢酸 ペンタフルオロフェニルエステルの代わりに各種ペンタフルオロフェニルエステル類を、中間体 2 の代わりに中間体 3 を用い、実施例 9 と同様に反応・処理して表 1 2 に示す化合物を得た。

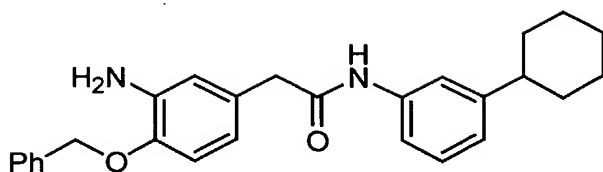
表 1 2



実施例	R ¹	R ³
29	NO ₂	H
30	MeO	Ph
31	t-Bu	t-Bu
32	MeO	CHO

実施例 33

3-アミノ-4-ベンジルオキシ-N-(3-シクロヘキシルフェニル)フェニルアセトアミドの製造:

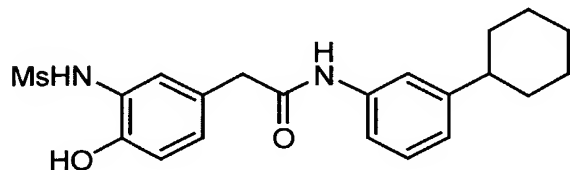


N-(3-シクロヘキシルフェニル)-4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニルアセトアミド(実施例29の化合物)(300mg)、ベンジルブロミド(287mg)、炭酸カリウム(500mg)及びアセトン(10ml)の混合物を18時間加熱還流した。冷後、水を加え、酢酸エチルで抽出、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：0%→100%ヘキサン/酢酸エチルのグラジエント)で精製して4-ベンジルオキシ-N-(3-シクロヘキシルフェニル)-3-ニトロフェニルアセトアミドを320mg得た。このものをエタノール(5ml)に溶解し、還元鉄(200mg)、塩化アンモニウム(80mg)及び水(5ml)を加え、1時間加熱還流した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解した。有機層を水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：0%→100%ヘキサン/酢酸エチルのグラジエント)で精製して目的物を240mg得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ) : 1.20-1.45 (5H, m), 1.70-1.90 (5H, m), 2.44 (1H, m), 3.59 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.63 (1H, dd), 6.69 (1H, d), 6.86 (1H, d), 6.92 (1H, d), 7.10 (1H, m), 7.18-7.24 (3H, m), 7.30-7.46 (5H, m).

実施例34

N-(3-シクロヘキシルフェニル)-4-ヒドロキシ-3-(メタンスルホニルアミノ)フェニルアセトアミドの製造：

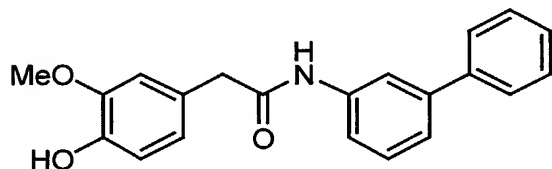


3-アミノ-4-ベンジルオキシ-N-(3-シクロヘキシルフェニル)フェニルアセトアミド(実施例33の化合物)(200mg)をピリジン(5ml)に溶解し、塩化メタンスルホン(111mg)を滴下して0.5時間攪拌した。水を加え、

酢酸エチルで抽出、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：0%→100%ヘキサン/酢酸エチルのグラジエント)で精製して4-ベンジルオキシ-N-(3-シクロヘキシルフェニル)-3-メタンスルホニルアミノフェニルアセトアミドを200mg得た。このものをエタノール(10ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(20mg)を加え、25℃で接触水素添加を行った。触媒をろ去し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：0%→10%クロロホルム/メタノールのグラジエント)で精製して目的物を120mg得た。¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ) : 1.20-1.46 (5H, m), 1.65-1.85 (5H, m), 2.42 (1H, m), 2.94 (3H, s), 3.46 (2H, s), 6.82 (1H, d), 6.87 (1H, d), 6.99 (1H, dd), 7.13-7.19 (2H, m), 7.36 (1H, d), 7.46 (1H, s), 9.99 (1H, s).

実施例 35

4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-(3-フェニルフェニル)フェニルアセトアミドの製造:



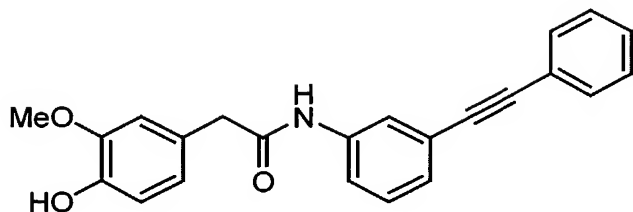
中間体1(500mg)、フェニルボロン酸(300mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(150mg)をテトラヒドロフラン(20ml)に溶解し、炭酸セシウム(850mg)と水(10ml)を加え、アルゴンガス雰囲気下で18時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで抽出、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：0%→100%ヘキサン/酢酸エチルのグラジエント)で精製して目的物を360mg得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ) : 3.69 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.65 (1H, s), 6.81-6.87 (2H, m), 6.96 (1H, d), 7.16 (1H, s), 7.29-7.50 (6H, m), 7.56 (2H, m), 7.62 (1H, s).

実施例 36

4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[3-(2-フェニルエチニル)フェニル]

フェニルアセトアミドの製造：

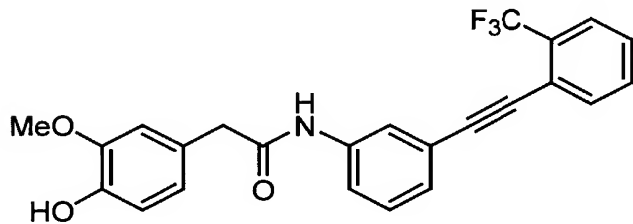


中間体 1 (2.5 g)、エチニルベンゼン(800 mg)、ヨウ化銅(I)(124 mg)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(1.37 g)、トリエチルアミン(19.0 g)及びアセトニトリル(20 ml)の混合物を 50℃でアルゴンガス雰囲気下、18時間加熱撹拌した。溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：0%→100%ヘキサン/酢酸エチルのグラジエント)で精製して目的物を 1.8 g 得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ) : 3.68 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.67 (1H, s), 6.82-6.84 (2H, m), 6.96 (1H, d), 7.10 (1H, s), 7.25-7.35 (5H, m), 7.46-7.53 (4H, m).

実施例 37

4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[3-[2-(2-トリフルオロメチルフェニル)エチニル]フェニル]フェニルアセトアミドの製造：



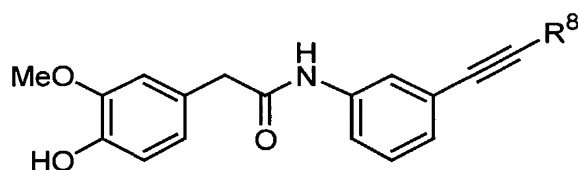
N-(3-エチニルフェニル)-4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルアセトアミド(実施例 19 の化合物)(200 mg)、1-トリフルオロメチル-2-ヨードベンゼン(280 mg)、ヨウ化銅(I)(19 mg)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(70 mg)、トリエチルアミン(1 g)及びアセトニトリル(3 ml)の混合物を 50℃でアルゴンガス雰囲気下、18時間加熱撹拌した。溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：0%→100%ヘキサン/酢酸エチルのグラジエント)で精製して目的物を 120 mg 得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ) : 3.68 (2H, s), 3.92 (3H, s), 5.65 (1H, s), 6.83 (2H, m), 6.96 (1H, d), 7.11 (1H, s), 7.25–7.35 (2H, m), 7.42 (1H, m), 7.44–7.60 (3H, m), 7.52–7.71 (2H, m).

実施例 38~53

5 実施例 37 における 1-トリフルオロメチル-2-ヨードベンゼンの代わりに各種ヨードベンゼン誘導体を用い、実施例 37 と同様に反応・処理して表 13 に示す化合物を得た。

表 1 3

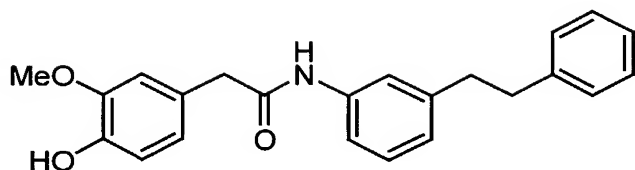


実施例	R ⁸	実施例	R ⁸	実施例	R ⁸
38		44		50	
39		45		51	
40		46		52	
41		47		53	
42		48			
43		49			

10

实施例 54

4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[3-(2-フェニルエチル)フェニル]フェニルアセトアミドの製造:

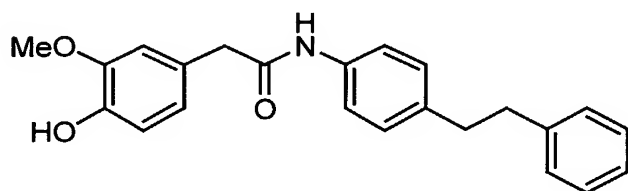


4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[3-(2-フェニルエチニル)フェニル]
フェニルアセトアミド(実施例36の化合物)(250mg)を酢酸エチル(10m
1)に溶解し、10%パラジウム炭素(25mg)を加え、25℃で接触水素添加
5 を行った。触媒をろ去し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ
ラフィー(溶出溶媒: 0%→100%ヘキサン/酢酸エチルのグラジエント)で精
製して目的物を200mg得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ): 2.86 (4H, s), 3.66 (2H, s), 3.90 (3H, s),
5.68 (1H, s), 6.81-7.01 (4H, m), 6.96 (1H, s), 7.09-7.42 (7H, m), 7.72
10 (1H, d).

実施例55

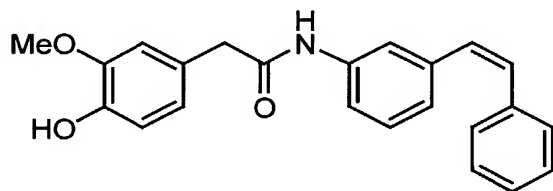
4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[4-(2-フェニルエチル)フェニル]フ
ェニルアセトアミドの製造:



15 実施例36の化合物の代わりに実施例22の化合物を用い、実施例54と同様
に反応・処理して、目的物を得た。

実施例56

4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[3-[(Z)-2-フェニルビニル]フェ
ニル]フェニルアセトアミドの製造:



20

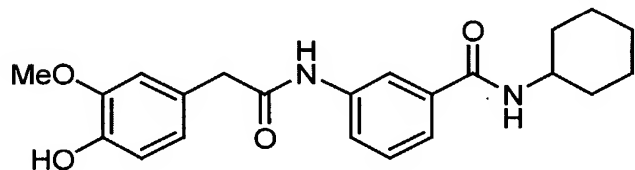
実施例36で得られた4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[3-(2-フェニ

ルエチニル)フェニル]フェニルアセトアミド(150mg)を酢酸エチル(10ml)に溶解し、リンドラー触媒(鉛被毒化5%パラジウム-炭酸カルシウム)(15mg)を加え、25℃で接触水素添加を行った。触媒をろ去し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:0%→100%ヘキサン/酢酸エチルのグラジエント)で精製して目的物を50mg得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ): 3.62 (2H, s), 3.88 (3H, s), 5.68 (1H, s), 6.51 (1H, d), 6.59 (1H, d), 6.76-7.26 (12H, m), 7.44 (1H, d).

実施例 57

N-[3-(N-シクロヘキシルカルバモイル)フェニル]-4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルアセトアミドの製造:

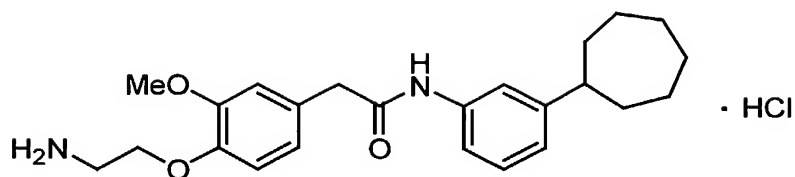


N-(3-カルボキシフェニル)-4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルアセトアミド(500mg)、ペンタフルオロフェノール(305mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(320mg)及び塩化メチレン(10ml)の混合物を25℃で18時間攪拌した。反応液を水洗後、溶媒を留去し、残渣に酢酸エチル(10ml)とシクロヘキシルアミン(174mg)を加え60℃で18時間加熱攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:0%→100%ヘキサン/酢酸エチルのグラジエント)で精製して目的物を600mg得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ): 1.17-1.51 (4H, m), 1.63-1.88 (4H, m), 1.95-2.07 (2H, m), 3.68 (2H, s), 3.90 (3H, s), 3.94 (1H, m), 5.70 (1H, s), 6.03 (1H, d), 6.81 (2H, m), 6.94 (1H, d), 7.32-7.46 (3H, m), 7.68 (1H, d), 7.74 (1H, s).

実施例 58

4-(2-アミノエトキシ)-N-(3-シクロヘプチルフェニル)-3-メトキシフェニルアセトアミド塩酸塩の製造:



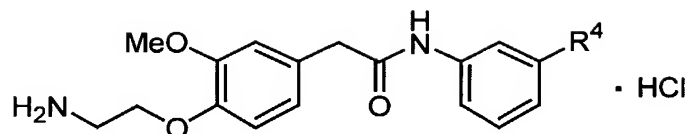
3-メトキシ-4-(2-フタルイミドエトキシ)フェニル酢酸 ペンタフルオ
 ロフェニルエステル(690mg)と3-シクロヘプチルアニリン(500mg)を
 酢酸エチル(10ml)に溶解し、60℃で18時間加熱撹拌した。溶媒を留去し、
 5 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：0%→100%ヘキサ
 ン/酢酸エチルのグラジエント)で精製してN-(3-シクロヘプチルフェニル)
 -3-メトキシ-4-(2-フタルイミドエトキシ)フェニルアセトアミドを50
 0mg得た。このものをエタノール(10ml)に溶解し、ヒドラジン・1水和物
 (610mg)を加え2時間加熱還流した。不溶物をろ去後、溶媒を減圧で留去し、
 10 残渣に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶
 媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：
 0%→30%クロロホルム/メタノールのグラジエント)で精製し、10%塩酸
 -メタノールで処理して目的物を170mg得た。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ) : 1.47-1.82 (12H, m), 2.60 (1H, m), 3.16 (2H,
 15 t), 3.57 (2H, s), 3.78 (3H, s), 4.13 (2H, t), 6.86 (2H, m), 7.00 (2H, m),
 7.16 (1H, t), 7.39 (1H, d), 7.48 (1H, s), 8.12 (3H, s), 10.17 (1H, s).

実施例59～62

実施例58における3-シクロヘプチルアニリンの代わりに対応する化合物を
 用い、実施例58と同様に反応・処理して表14に示す化合物を得た。

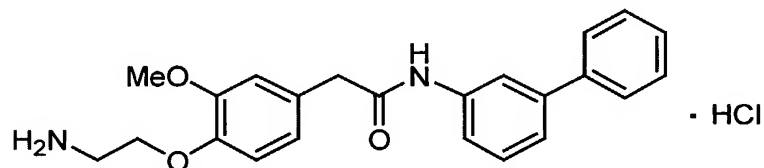
表 1 4



実施例	R ⁴	実施例	R ⁴
59		61	
60		62	

実施例 6 3

- 5 4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-(3-フェニルフェニル)フェニルアセトアミド塩酸塩の製造：



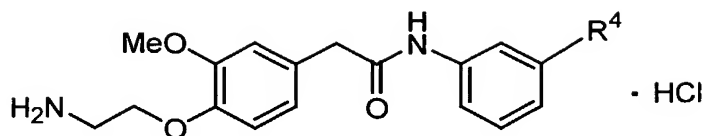
- 10 中間体 4 (500 mg) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (110 mg)、フェニルボロン酸 (230 mg)、炭酸セシウム (1.2 g) 及び水 (2 ml) を加え、アルゴンガス雰囲気下で 18 時間加熱還流した。溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：0% → 100% ヘキサン/酢酸エチルのグラジエント) で精製して 4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ]-3-メトキシ-N-(3-フェニルフェニル)フェニルアセトアミドを 350 mg 得た。
- 15 このものを 10% 塩酸-メタノールで処理し、目的物を 210 mg 得た。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ) : 3.18 (2H, t), 3.61 (2H, s), 3.79 (3H, s), 4.11 (2H, t), 6.88 (1H, m), 7.01 (2H, m), 7.30-7.50 (5H, m), 7.60 (3H, m), 7.85-8.00 (4H, m), 10.25 (1H, s).

実施例 6 4 ~ 6 8

- 20 実施例 6 3 におけるフェニルボロン酸の代わりに各種ボロン酸誘導体を用い、実施例 6 3 と同様に反応・処理して表 1 5 に示す化合物を得た。

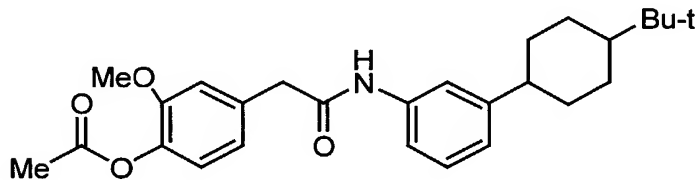
表 1 5



実施例	R ⁴	実施例	R ⁴
64		67	
65		68	
66			

実施例 6 9

- 5 4-アセトキシ-N-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサン-1-イル)フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミドの製造：



- 10 実施例 20 で得られた N-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサン-1-イル)フェニル]-4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルアセトアミド (100 mg)、トリエチルアミン (94 mg) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (5 mg) を塩化メチレン (5 ml) に溶解し、氷冷下で塩化アセチル (40 mg) を滴下した。25℃で18時間攪拌した後、反応液を水洗し有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：0%→100%ヘキサン/酢酸エチルのグラジエント) で精製して目的物を 90 mg 得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ) : 0.78, 0.86 (9H, m), 1.0-1.25 (3H, m), 1.30-1.93 (5H, m), 2.20 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.40, 2.98 (1H, m), 3.70 (2H, s), 3.83 (3H, s), 6.83- 7.42 (8H, m).

実施例 7 0 ~ 7 1

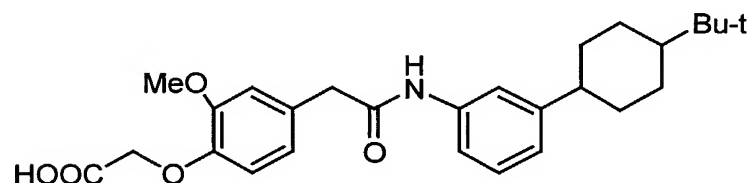
実施例 6 9 における塩化アセチルの代わりに各種塩化アシル誘導体を用い、実施例 6 9 と同様に反応・処理して表 1 6 に示す化合物を得た。

表 1 6

実施例	化合物
70	
71	

5 実施例 7 2

N-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-イル)フェニル]-4-カルボキシメチルオキシ-3-メトキシフェニルアセトアミドの製造：

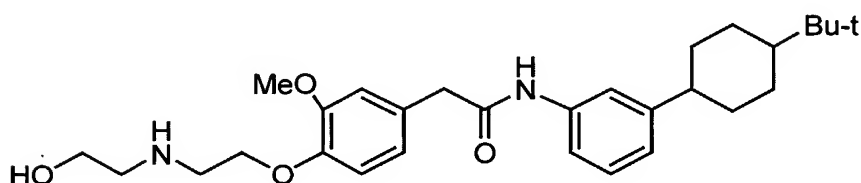


10 N-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-イル)フェニル]-4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルアセトアミド(130mg)及びブロム酢酸エチル(84mg)をアセトンに溶解し、炭酸カリウム(180mg)を加え、18時間加熱還流した。反応液をろ過後、ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：0%→100%ヘキサン/酢酸エチルのグラジエント)で精製してN-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-イル)フェニル]-4-
15 -エトキシカルボニルメチルオキシ-3-メトキシフェニルアセトアミドを120mg得た。このものをメタノール(2ml)に溶解し2M水酸化ナトリウム水溶液(1ml)を加え25℃で1時間攪拌した。酢酸を加えて中和した後、水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：0%→25%クロ
20 ロホルム/メタノールのグラジエント)で精製して目的物を45mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ) : 0.79, 0.87 (9H, m), 1.05-1.95 (8H, m), 2.20 (1H, m), 2.38, 2.98 (1H, m), 3.68 (2H, s), 3.90 (3H, s), 4.69 (2H, s), 6.84-7.44 (8H, m).

実施例 7 3

- 5 N-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-イル)フェニル]-4-[2-[N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エトキシ]-3-メトキシフェニルアセトアミドの製造:

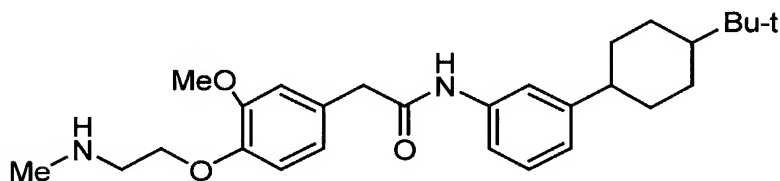


- 10 中間体 5 (200 mg)、2-アミノエタノール (122 mg) 及びトリエチルアミン (45 mg) をアセトニトリル (5 ml) に溶解し、18 時間加熱還流した。反応液にクロロホルムを加え、水洗後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 0% → 20% クロロホルム/メタノールのグラジエント) で精製して目的物を 170 mg 得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ) : 0.79, 0.87 (9H, m), 1.05-2.25 (9H, m), 2.40, 2.98 (1H, m), 2.90 (2H, t), 3.10 (2H, t), 3.68 (2H, s), 3.71 (2H, t), 3.86 (3H, s), 4.16 (2H, t), 6.81-7.42 (8H, m).

実施例 7 4

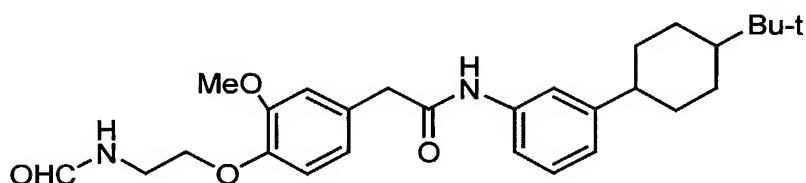
- 20 N-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-イル)フェニル]-3-メトキシ-4-[2-(N-メチルアミノ)エトキシ]フェニルアセトアミドの製造:



実施例 7 3 における 2-アミノエタノールの代わりにメチルアミンを用い、実施例 7 3 と同様に反応・処理して目的物を得た。

実施例 7 5

N-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサン-1-イル)フェニル]-4-[2-(N-ホルミルアミノ)エトキシ]-3-メトキシフェニルアセトアミドの製造:



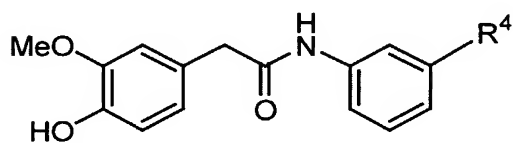
ギ酸(30mg)を無水酢酸(75mg)にゆっくり加え、60℃で2時間加熱攪拌した。この混合物に、乾燥テトラヒドロフラン(0.2ml)を加え、実施例62で得られた4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサン-1-イル)フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド(100mg)を-20℃で加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:0%→100%ヘキサン/酢酸エチルのグラジエント)で精製して目的物を80mg得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ): 0.79, 0.86 (9H, m), 1.03-1.94 (8H, m), 2.20 (1H, m), 2.40, 2.98 (1H, m), 3.67 (2H, s), 3.74 (2H, q), 3.88 (3H, s), 4.12 (2H, t), 6.27 (1H, m), 6.81-7.45 (8H, m), 8.24 (1H, s).

実施例 7 6 ~ 7 9

実施例1におけるシクロヘキシルジンクブロミドの代わりに各種ジンクブロミド類を用い、実施例1と同様に反応・処理して表17に示す化合物を得た。

表 1 7



実施例	R ⁴	実施例	R ⁴
76		78	
77		79	

実施例 80～96

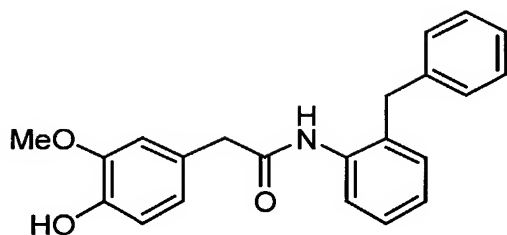
実施例 9 における 3-(シクロヘキセン-1-イル)アニリン(中間体 2)の代わりに各種アニリン誘導体を用い、実施例 9 と同様に反応・処理して表 18 に示す化合物を得た。

表 18

実施例	R ⁴	R ⁵	実施例	R ⁴	R ⁵
80		H	89		H
81		H	90		H
82		H	91	-Ph	t-BuCOOCH ₂ -
83		H	92	-Ph	Me
84		H	93		H
85		H	94		H
86		H	95		H
87		H	96		H
88		H			

実施例 97

N-(2-ベンジルフェニル)-4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルアセトアミドの製造：

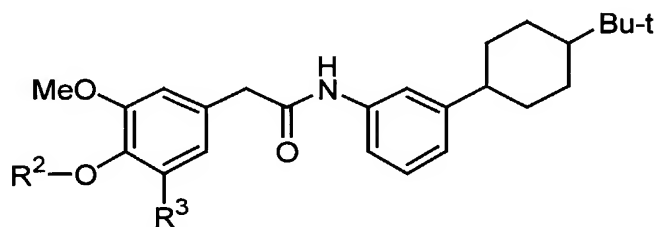


対応する原料化合物を用い、実施例 9 と同様に反応・処理して目的物を得た。

実施例 98 ～ 99

5 実施例 9 における 3-(シクロヘキセン-1-イル)アニリン(中間体 2)の代わりに 3-(4-tert-ブチルシクロヘキサン-1-イル)アニリンを、4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル酢酸 ペンタフルオロフェニルエステルの代わりに各種ペンタフルオロフェニルエステルを用い、実施例 9 と同様に反応・処理して表 19 に示す化合物を得た。

表 19



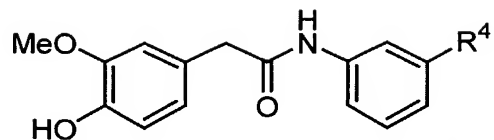
10

実施例	R ²	R ³
98	H	I
99	Me	H

実施例 100 ～ 105

実施例 35 におけるフェニルボロン酸の代わりに各種アリールボロン酸誘導体を用い、実施例 35 と同様に反応・処理して表 20 に示す化合物を得た。

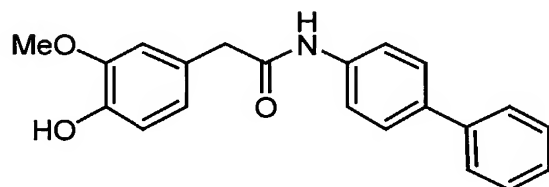
表 20



実施例	R ⁴	実施例	R ⁴	実施例	R ⁴
100		102		104	
101		103		105	

実施例 106

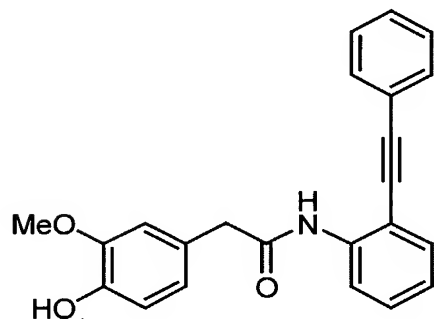
- 5 4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-(4-フェニルフェニル)フェニルアセト
アミドの製造：



- 10 実施例 35 における中間体 1 の代わりに 4-ヒドロキシ-N-(4-ヨードフェニル)-3-メトキシフェニルアセトアミドを用い、実施例 35 と同様に反応・処理して目的物を得た。

実施例 107

- 4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[2-(2-フェニルエチニル)フェニル]フェニルアセトアミドの製造：



実施例 3 6 における中間体 1 の代わりに 4-ヒドロキシ-N-(2-ヨードフェニル)-3-メトキシフェニルアセトアミドを用い、実施例 3 6 と同様に反応・処理して目的物を得た。

実施例 1 0 8 ~ 1 1 2

- 5 実施例 3 7 における 1-トリフルオロメチル-2-ヨードベンゼンの代わりに各種ヨードベンゼン誘導体を用い、実施例 3 7 と同様に反応・処理して表 2 1 に示す化合物を得た。

表 2 1

実施例	R ⁸	実施例	R ⁸	実施例	R ⁸
108		110		112	
109		111			

10

実施例 1 1 3 ~ 1 1 6

実施例 5 4 における 4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[3-(2-フェニルエチニル)フェニル]フェニルアセトアミドの代わりに各種エチニル誘導体を用い、実施例 5 4 と同様に反応・処理して表 2 2 に示す化合物を得た。

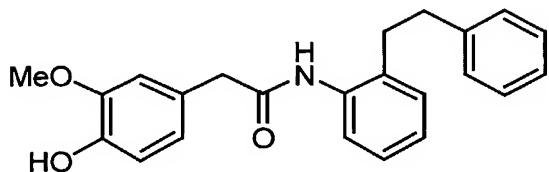
15

表 2 2

実施例	R ⁸	実施例	R ⁸
113		115	
114		116	

実施例 1 1 7

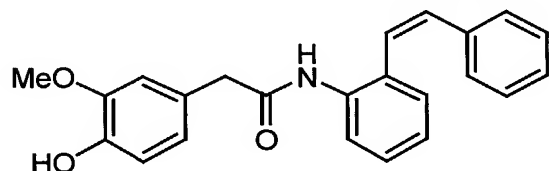
4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[2-(2-フェニルエチル)フェニル]フェニルアセトアミドの製造:



- 5 実施例 5 4 における 4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[3-(2-フェニルエチニル)フェニル]フェニルアセトアミド(実施例 3 6 の化合物)の代わりに 4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[2-(2-フェニルエチニル)フェニル]フェニルアセトアミド(実施例 1 0 7 の化合物)を用い、実施例 5 4 と同様に反応・処理して目的物を得た。

10 実施例 1 1 8

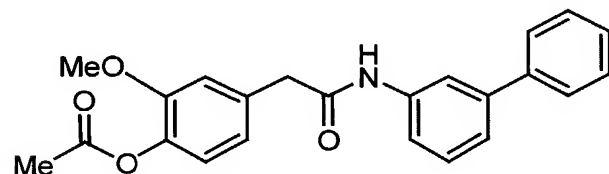
4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[2-[(Z)-2-フェニルビニル]フェニル]フェニルアセトアミドの製造:



- 15 実施例 5 6 における 4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[3-(2-フェニルエチニル)フェニル]フェニルアセトアミド(実施例 3 6 の化合物)の代わりに 4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[2-(2-フェニルエチニル)フェニル]フェニルアセトアミド(実施例 1 0 7 の化合物)を用い、実施例 5 6 と同様に反応・処理して目的物を得た。

実施例 1 1 9

- 20 4-アセトキシ-3-メトキシ-N-(3-フェニルフェニル)フェニルアセトアミドの製造:

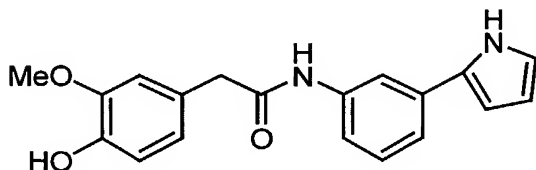


実施例 6 9 における N-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサン-1-イル)

フェニル]ー4ーヒドロキシー3ーメトキシフェニルアセトアミドの代わりに実施例35の化合物を用い、実施例69と同様に反応・処理して目的物を得た。

実施例120

4ーヒドロキシー3ーメトキシフェニルーNー[3ー(ピロールー2ーイル)フェニル]フェニルアセトアミドの製造：

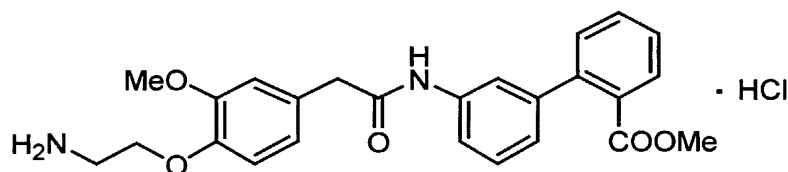


実施例101の化合物(100mg)を30%塩酸ーエタノールに溶かし、50℃で10分攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：0%→10%クロロホルム/メタノールのグラジエント)で精製して目的物を50mg得た。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ) : 3.51 (2H, s), 3.74 (3H, s), 6.31 (1H, m), 6.41 (1H, d), 6.69-6.72 (4H, m), 6.91 (1H, d), 7.25-7.38 (2H, m), 7.88 (1H, s), 8.81 (1H, bs), 10.15 (1H, s), 11.49 (1H, s).

実施例121

4ー(2ーアミノエトキシ)ー3ーメトキシーNー[3ー(2ーメトキシカルボニルフェニル)フェニル]フェニルアセトアミド塩酸塩の製造：



中間体6(526mg)をテトラヒドロフラン(7ml)に溶解し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(115mg)、2ーヨード安息香酸メチル(786mg)、炭酸セシウム(978mg)及び水(1ml)を加え、アルゴンガス雰囲気下で42時間加熱還流した。溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：0%→100%ヘキサン/酢酸エチルのグラジエント)で精製して4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ]ー3ーメトキシーNー[3ー(2ーメトキシカルボニルフェニル)フェニル]フェニルアセトアミドを100mg得た。このものを10%塩酸ーメタノールで処

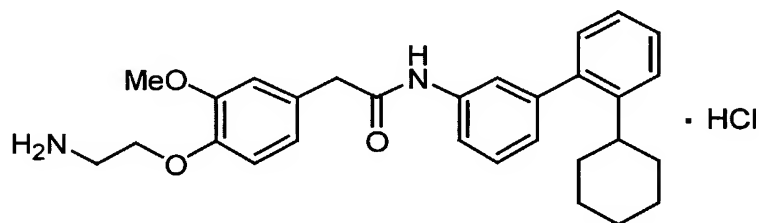
理し、目的物を 50 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6 , δ) : 3.16 (2H, t), 3.58 (3H, s), 3.61 (2H, s), 3.78 (3H, s), 4.12 (2H, t), 6.88 (1H, m), 7.01 (2H, m), 7.31-7.51 (4H, m), 7.60 (3H, m), 7.71 (1H, m), 7.73-8.40 (3H, bs), 10.34 (1H, s).

5

実施例 122

4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-(2-シクロヘキシルフェニル)フェニル]フェニルアセトアミド塩酸塩の製造：



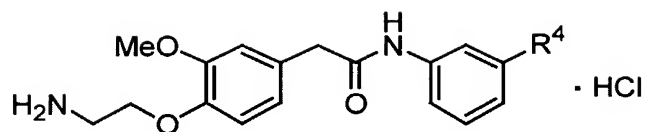
10

実施例 121 における 2-ヨード安息香酸メチルの代わりに 2-シクロヘキシル-1-ヨードベンゼンを用い、実施例 121 と同様に反応・処理して目的物を得た。

実施例 123～168

実施例 63 におけるフェニルボロン酸の代わりに各種ボロン酸誘導体を用い、実施例 63 と同様に反応・処理して表 23 に示す化合物を得た。

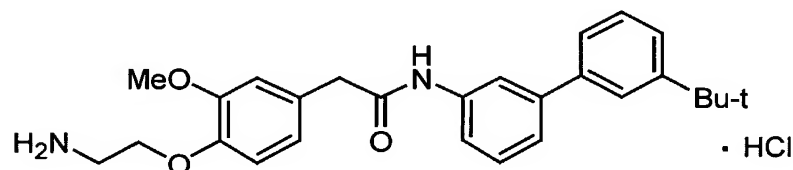
表 2 3



実施例	R ⁴	実施例	R ⁴	実施例	R ⁴
123		139		155	
124		140		156	
125		141		157	
126		142		158	
127		143		159	
128		144		160	
129		145		161	
130		146		162	
131		147		163	
132		148		164	
133		149		165	
134		150		166	
135		151		167	
136		152		168	
137		153			
138		154			

実施例 1 6 9

4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(3-tert-ブチルフェニル)フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド塩酸塩の製造：



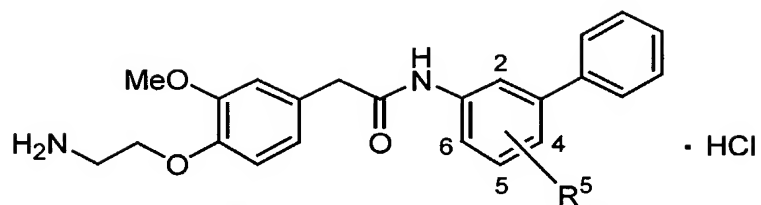
- 5 中間体 7 (2.4 g) および 3-(tert-ブチル)アニリン (1.7 g) を酢酸エチルに溶解し、18 時間加熱還流した。溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：0%→100%ヘキサン/酢酸エチルのグラジエント) で精製して 4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ]-N-[3-(3-tert-ブチルフェニル)フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミドを 700 mg 得た。このものを 10% 塩酸-メタノールで処理し、目的物を 200 mg 得た。

¹H-NMR (300MHz, CD₃OD, δ) : 1.33 (9H, s), 3.30 (2H, t), 3.71 (2H, s), 3.85 (3H, s), 4.17 (2H, t), 6.94 (2H, m), 7.09 (1H, s), 7.28-7.37 (5H, m), 7.62 (2H, m), 7.95 (1H, s).

15 実施例 1 7 0 ~ 2 0 2

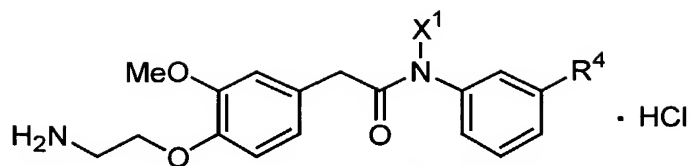
実施例 1 6 9 における 3-(tert-ブチル)アニリンの代わりに各種アニリン誘導体を用い、実施例 1 6 9 と同様に反応・処理して表 2 4 および表 2 5 に示す化合物を得た。

表 2 4



実施例	R ⁵	実施例	R ⁵	実施例	R ⁵
170	6-F	174	2-Me	178	5-CF ₃
171	5-F-6-MeO	175	2, 4, 6-(Me) ₃	179	4-CF ₃ O
172	6-Me	176	4-MeO	180	4-Ph
173	4-Me	177	6-MeO	181	4-Me-5-Ph

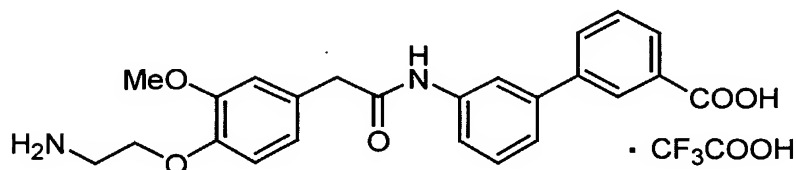
表 2.5



実施例	R ⁴	X ¹	実施例	R ⁴	X ¹
182		H	193		H
183		H	194		H
184		H	195		H
185		H	196		Me
186		H	197		H
187		H	198		H
188		H	199		H
189		H	200		H
190		H	201		H
191		H	202		H
192		H			

実施例 203

4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(3-カルボキシフェニル)フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミドトリフルオロ酢酸塩の製造:

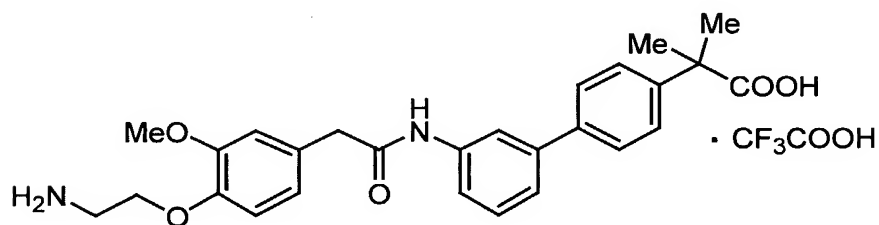


5 実施例 146 の化合物 (50 mg) をメタノール (3 ml) に溶解し、水酸化リチウム (10 mg) と水 (1 ml) を加え 25℃ で 5 分撹拌した。溶媒を留去し残渣を CHP-20 (三菱化成製; ハイポーラススチレン樹脂: 75~150 μm) (溶出溶媒: 40% → 70% 0.05% トリフルオロ酢酸水溶液/メタノールのグラジエント) で精製して目的物を 30 mg 得た。

10 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ) : 3.18 (2H, t), 3.61 (2H, s), 3.79 (3H, s), 4.11 (2H, t), 6.88 (1H, d), 6.70-7.04 (2H, m), 7.38-7.45 (2H, m), 7.57-7.65 (2H, m), 7.85-7.98 (3H, m), 8.15 (1H, s), 10.29 (1H, s).

実施例 204

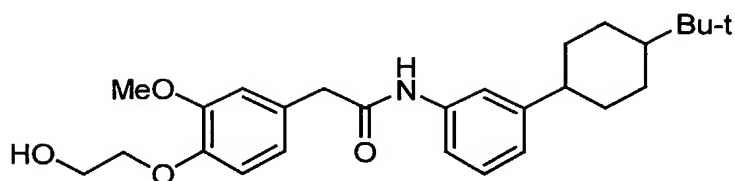
15 4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-[4-(1-カルボキシ-1-メチルエチル)フェニル]フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミドトリフルオロ酢酸塩の製造:



実施例 203 における実施例 146 の化合物の代わりに実施例 185 の化合物を用い、実施例 203 と同様に反応・処理して目的物を得た。

実施例 205

20 N-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-イル)フェニル]-4-(2-ヒドロキシエチルオキシ)-3-メトキシフェニルアセトアミドの製造:

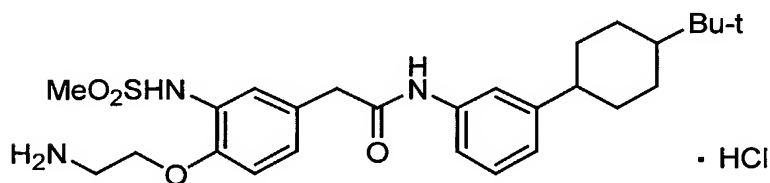


実施例 7 2 の中間体である N-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサン-1-
イル)フェニル]-4-エトキシカルボニルメチルオキシ-3-メトキシフェニル
アセトアミド(240mg)をエタノールに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(3
5mg)を加え、室温で2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、
クロロホルムで抽出し、水洗後、溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラム
クロマトグラフィー(溶出溶媒: 0%→100%ヘキサン/酢酸エチルのグラジ
エント)で精製して目的物を110mg得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ) : 0.79, 0.86 (9H, m), 1.0-1.30 (3H, m), 1.33-
1.48 (1H, m), 1.50-1.95 (4H, m), 2.20 (1H, m), 2.40, 2.98 (1H, m), 3.67
(2H, s), 3.87 (3H, s), 3.96 (2H, t), 4.14 (2H, t), 6.83- 7.42 (8H, m).

実施例 206

4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサン-1-
イル)フェニル]-3-(メタンスルホニルアミノ)フェニルアセトアミド塩酸塩
の製造:



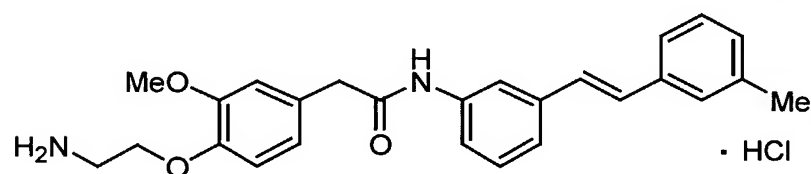
実施例 9 と同様の方法で合成した N-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサン-
1-イル)フェニル]-4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニルアセトアミド(5
50mg)を参考例 4 と同様に反応・処理して N-[3-(4-tert-ブチルシク
ロヘキサン-1-イル)フェニル]-3-ニトロ-4-(2-フタルイミドエトキ
シ)フェニルアセトアミドを500mg得た。このものをエタノール(10ml)
に溶解し、還元鉄(240mg)、塩化アンモニウム(90mg)及び水(5ml)を
加え、1時間加熱還流した。不溶物をろ去した後、溶媒を減圧で留去し、残渣を

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 0%→100%ヘキサン/酢酸エチルのグラジエント)で精製して3-アミノ-N-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサン-1-イル)フェニル]-4-(2-フタルイミドエトキシ)フェニルアセトアミドを140mg得た。このものを塩化メチレン(5ml)に溶解し、
 5 トリエチルアミン(33mg)を加え、塩化メタンスルホニル(33mg)を滴下して2時間攪拌した。水洗後、溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 0%→100%ヘキサン/酢酸エチルのグラジエント)で精製してN-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサン-1-イル)フェニル]-3-メタンスルホニルアミノ-4-(2-フタルイミドエトキシ)フェニル
 10 アセトアミドを70mg得た。このものとヒドラジン・1水和物を実施例58と同様に反応・処理して目的物を30mg得た。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ) : 0.76, 0.85 (9H, m), 1.0-1.90 (8H, m),
 2.10-2.20 (1H, m), 2.50, 2.94 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.30 (2H, m), 3.55
 (2H, s) 4.15 (2H, t), 6.85- 7.60 (7H, m), 8.01 (3H, brs), 8.88 (1H, s),
 15 10.02 (1H, m).

実施例207

4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-[(E)-2-(3-メチルフェニル)ビニル]フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド塩酸塩の製造:



20 中間体4(1g)をジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、3-メチルビニルベンゼン(826mg)、酢酸パラジウム(II)(105mg)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン(143mg)、テトラ-n-ブチルアンモニウムクロリド(130mg)を加え、アルゴンガス雰囲気下、97℃で18時間加熱攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、2M塩酸で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで
 25 乾燥した。溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 0%→100%ヘキサン/酢酸エチルのグラジエント)で精製して4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ]-3-メトキシ-N-[3

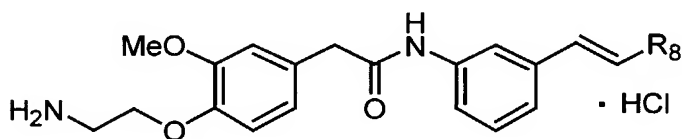
ー[(E)－2－(3－メチルフェニル)ビニル]フェニル]フェニルアセトアミドを
370mg得た。このものを10%塩酸－メタノールで処理し、目的物を120
mg得た。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ) : 2.33 (3H, s), 3.17 (2H, t), 3.62 (2H, s),
3.80 (3H, s), 4.14 (2H, t), 6.87-7.49 (12H, m), 7.87(1H, s), 8.09 (3H,
bs), 10.31(1H, s).

実施例208～216

実施例207における3－メチルビニルベンゼンの代わりに種々のビニル誘導
体を用い、実施例207と同様に反応・処理して表26に示す化合物を得た。

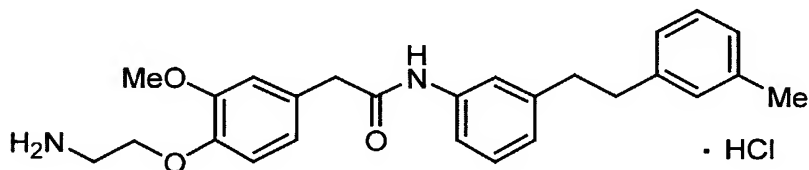
表26



実施例	R ⁸	実施例	R ⁸	実施例	R ⁸
208		211		214	
209		212		215	
210		213		216	

実施例217

4－(2－アミノエトキシ)－3－メトキシ－N－[3－[2－(3－メチルフェ
ニル)エチル]フェニル]フェニルアセトアミド塩酸塩の製造：



4－[2－(tert－ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ]－3－メトキシ－N－
[3－[(E)－2－(3－メチルフェニル)ビニル]フェニル]フェニルアセトアミド
(100mg)をメタノール(10ml)及び酢酸(1ml)に溶解し、10%パラジ
ウム炭素(10mg)を加え、50℃で接触水素添加を行った。触媒をろ去し、溶

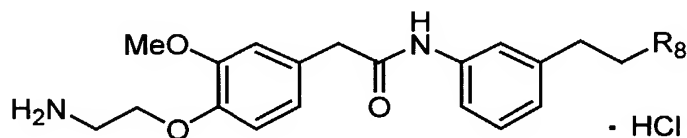
媒を留去し、4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ]-3-メトキシ-N-[3-[2-(3-メチルフェニル)エチル]フェニル]フェニルアセトアミドを80mg得た。このものを10%塩酸-メタノールで処理し、目的物を50mg得た。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ) : 2.26 (3H, s), 2.80 (4H, s), 3.17 (2H, t), 3.57 (2H, s), 3.79 (3H, s), 4.13 (2H, t), 6.85-7.44 (10H, m), 7.51 (1H, s), 8.02 (3H, bs), 10.14 (1H, s).

実施例 218～224

実施例 217における4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ]-3-メトキシ-N-[3-[(E)-2-(3-メチルフェニル)ビニル]フェニル]フェニルアセトアミドの代わりに対応する誘導体を用い、実施例 217と同様に反応・処理して表 27に示す化合物を得た。

表 27



実施例	R ⁸	実施例	R ⁸	実施例	R ⁸
218		221		224	
219		222			
220		223			

実施例 225～235

実施例 169における3-(tert-ブチル)アニリンの代わりに参考例 8の中間体 8および参考例 8と同様にして合成した7-アミノ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン誘導体を用い、実施例 169と同様に反応・処理して表 28に示す化合物を得た。

表 2 8

• HCl

実施例	R ⁹¹	実施例	R ⁹¹	実施例	R ⁹¹
225		229		233	
226		230		234	
227		231		235	
228		232			

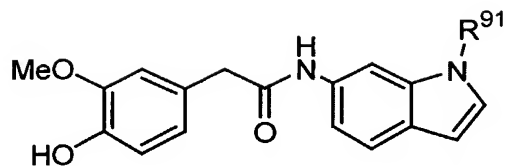
実施例 2 3 6 ~ 2 4 7

- 5 実施例 9 における 3-(シクロヘキセン-1-イル)アニリンの代わりに中間体 9 および参考例 9 と同様にして合成したアミノインドール誘導体を用い、実施例 9 と同様に反応・処理して表 2 9 ~ 3 2 に示す化合物を得た。

表 2 9

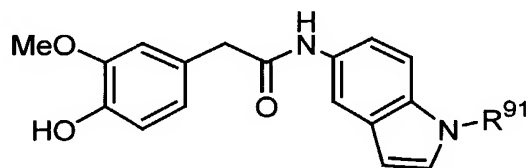
実施例	R ⁹¹
236	
237	

表 3 0



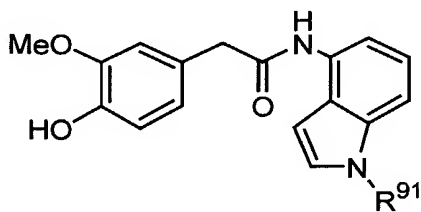
実施例	R ⁹¹	実施例	R ⁹¹	実施例	R ⁹¹
238		240		242	
239		241		243	

表 3 1



実施例	R ⁹¹
244	
245	

表 3 2

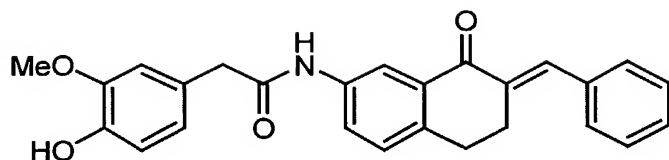


実施例	R ⁹¹
246	
247	

実施例 2 4 8

4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[1-オキソ-2-フェニルメチリデン-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-7-イル]フェニルアセトアミドの製

造：

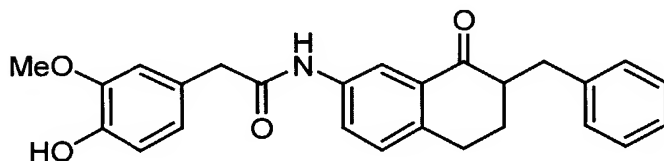


実施例 9 における 3-(シクロヘキセン-1-イル)アニリン(中間体 2)の代わりに 7-アミノ-1-テトラロンを用い、実施例 9 と同様に反応・処理して得られた 4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-7-イル]フェニルアセトアミド(1 g)を 30%塩酸-エタノール(5 ml)に溶解し、ベンズアルデヒド(433 mg)を加え 25℃で 18 時間攪拌した。析出結晶をろ取しジエチルエーテルで洗浄し、目的物を 700 mg 得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ) : 2.89 (2H, t), 3.10 (2H, t), 3.69 (2H, s), 3.89 (3H, s), 5.70 (1H, s), 6.80- 6.85 (2H, m), 6.95 (2H, d), 7.22 (1H, d), 7.30-7.43 (5H, m), 7.66 (1H, d), 7.84 (1H, s), 8.09 (1H, dd).

実施例 249

4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[1-オキソ-2-フェニルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-7-イル]フェニルアセトアミドの製造：

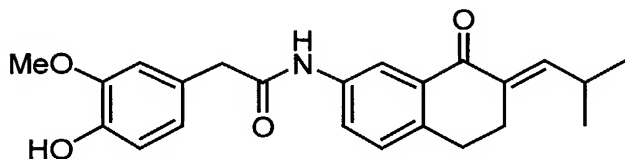


実施例 248 の化合物(500 mg)を酢酸エチル(20 ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(50 mg)を加え、25℃で接触水素添加を行った。触媒をろ去し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：0%→100%ヘキサン/酢酸エチルのグラジエント)で精製して目的物を 350 mg 得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ) : 1.67-1.81 (1H, m), 2.05-2.13 (1H, m), 2.58-2.94 (4H, m), 3.43 (1H, dd), 3.67 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.67 (1H, s), 6.80- 7.00 (3H, m), 7.25-7.35 (7H, m), 7.60 (1H, d), 8.01 (1H, dd).

実施例 250

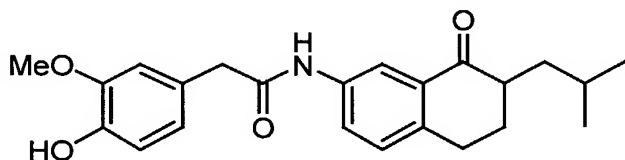
4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[1-オキソ-2-(2-メチルプロピリデン-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-7-イル)]フェニルアセトアミドの製造:



- 5 実施例 248 におけるベンズアルデヒドの代わりにイソブチルアルデヒドを用い、実施例 248 と同様に反応・処理して目的物を得た。

実施例 251

4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[1-オキソ-2-(2-メチルプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-7-イル]フェニルアセトアミドの製造:

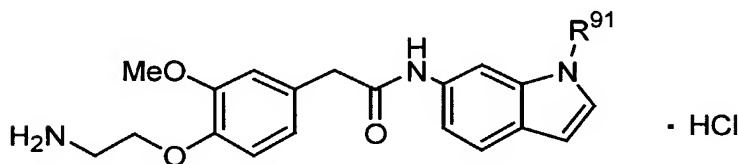


実施例 250 の化合物を用い、実施例 249 と同様に反応・処理して目的物を得た。

実施例 252 ~ 255

- 15 実施例 58 における 3-シクロヘプチルアニリンの代わりに 6-アミノインドール誘導体を用い、実施例 58 と同様に反応・処理して表 33 に示す化合物を得た。

表 33

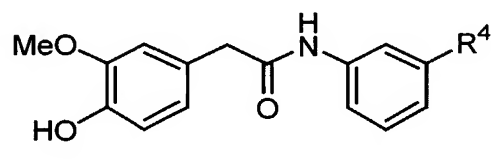
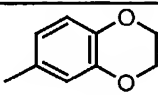
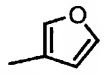
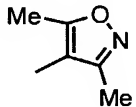


実施例	R ⁹¹	実施例	R ⁹¹
252		254	
253		255	

実施例 256－258

実施例 35 におけるフェニルボロン酸の代わりに対応する誘導体を用いて実施例 35 と同様に反応・処理して表 34 に示す化合物を得た。

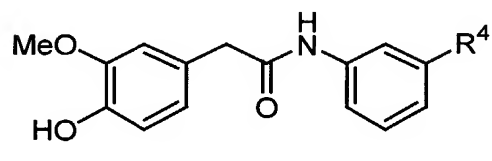
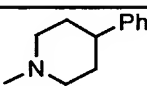
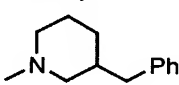
5 表 34

	
実施例	R ⁴
256	
257	
258	

実施例 259－260

10 実施例 9 における 3-(シクロヘキセン-1-イル)アニリンの代わりに対応する誘導体を用いて実施例 9 と同様に反応・処理して表 35 に示す化合物を得た。

表 35

	
実施例	R ⁴
259	
260	

上記実施例化合物の HPLC による分析結果[保持時間(R_t)及び分析条件]を表 36 に示す。

表 3 6

实施例	R t	条件*	实施例	R t	条件*	实施例	R t	条件*
1	3.75	a	33	3.09	a	65	2.67	b
2	2.86	a	34	3.08	a	66	3.11	b
3	5.99	a	35	2.76	a	67	3.96	b
4	3.21	a	36	3.36	a	68	3.54	b
5	4.66	a	37	3.77	a	69**	11.49, 13.45	a
6	3.20	a	38	4.03	a	70**	9.25, 10.46	c
7	3.85	a	39	4.67	a	71**	10.23, 11.58	c
8	4.23	a	40	3.02	a	72**	6.31, 7.28	a
9	3.42	a	41	3.38	a	73**	12.22, 16.14	b
10	2.29	a	42	5.33	a	74**	2.78, 3.07	a
11	4.76	a	43	5.00	a	75**	5.86, 6.73	a
12	5.16	a	44	5.43	a	76	4.57	a
13**	4.39, 4.64	a	45	3.54	a	77	5.19	a
14	2.15	a	46	3.33	a	78	4.14	a
15	3.27	a	47	3.46	a	79	3.87	a
16	1.50	a	48	3.82	a	80	7.41	a
17	2.47	a	49	4.46	a	81**	3.44, 3.68	a
18	2.01	a	50	4.62	a	82**	3.99, 4.26	a
19	2.21	a	51	4.53	a	83**	4.26, 4.47	a
20**	7.85, 9.13	a	52	4.82	a	84	5.07	a
21	2.86	a	53	6.89	a	85**	5.30, 5.66	a
22	3.25	a	54	3.20	a	86	2.25	d
23	2.75	a	55	3.16	a	87	2.40	d
24	3.27	a	56	3.15	a	88	3.10	f
25	1.43	a	57	2.22	a	89	3.05	f
26	3.25	a	58	5.52	b	90	2.41	d
27	3.39	a	59	4.09	b	91	9.76	d
28	2.84	a	60	3.75	b	92	4.93	d
29	5.34	a	61	4.18	b	93	2.78	a
30	6.95	a	62**	12.58, 16.39	b	94	4.97	d
31	7.29	c	63	2.68	b	95	2.67	d
32	4.36	a	64	7.50	b	96	3.60	d

表 3 6 (続き)

実施例	R t	条件*	実施例	R t	条件*	実施例	R t	条件*
97	2.68	a	129	2.65	d	161	3.88	g
98**	11.7, 14.0	a	130	2.89	d	162	3.2	d
99**	9.72, 11.4	a	131	2.55	d	163	3.11	d
100	8.2	d	132	3.03	d	164	2.27	d
101	7.5	d	133	3.57	d	165	2.33	d
102	9.63	d	134	3.20	d	166	2.84	d
103	2.08	d	135	3.86	d	167	5.95	d
104	5.90	d	136	4.04	d	168	5.20	d
105	4.20	d	137	3.62	d	169	4.06	d
106	2.76	a	138	2.39	d	170	2.26	d
107	7.8	d	139	2.05	d	171	2.63	d
108	3.06	a	140	3.24	d	172	2.21	d
109	2.28	a	141	2.90	d	173	2.44	d
110	2.75	a	142	2.59	d	174	2.16	d
111	2.42	a	143	3.20	d	175	2.41	d
112	3.11	a	144	4.14	d	176	2.14	d
113	2.45	a	145	4.01	d	177	2.34	d
114	5.80	a	146	2.41	d	178	3.25	d
115	2.71	a	147	4.70	d	179	3.03	d
116	2.93	a	148	2.05	d	180	3.30	d
117	5.14	d	149	2.06	d	181	4.34	d
118	5.8	d	150	3.13	d	182	2.94	d
119	8.22	d	151	2.47	d	183	6.53	d
120	2.15	d	152	2.49	d	184	3.67	d
121	2.24	d	153	2.29	d	185	3.17	d
122	5.57	d	154	4.28	d	186	2.28	d
123	2.33	d	155	2.78	d	187	2.56	d
124	2.44	d	156	2.64	d	188	2.35	d
125	2.58	d	157	2.21	d	189	4.35	d
126	2.80	d	158	2.48	d	190	6.85	d
127	2.97	d	159	2.74	i	191	6.59	d
128	3.81	d	160	4.69	f	192	3.82	a

表 3 6 (続き)

実施例	R t	条件*	実施例	R t	条件*	実施例	R t	条件*
193	6.96	d	216	4.32	d	239	2.96	a
194	6.60	d	217	3.37	d	240	3.82	a
195	8.13	d	218	2.73	d	241	3.57	a
196**	6.34, 8.31	d	219	2.97	d	242	2.85	a
197	2.64	h	220	3.74	d	243	4.60	a
198	3.40	f	221	5.74	f	244	3.18	a
199	6.19	f	222	2.96	d	245	4.48	a
200	4.18	f	223	4.05	h	246	3.31	a
201	6.36	f	224	4.00	d	247	4.77	a
202	2.39	f	225	2.79	d	248	3.17	a
203	6.94	f	226	3.19	d	249	3.23	a
204	2.01	d	227	3.36	d	250	3.04	a
205**	6.19, 7.13	a	228	3.40	d	251	3.39	a
206	6.33	d	229	2.70	d	252	2.30	d
207	3.43	d	230	2.65	d	253	2.98	d
208	2.91	d	231	4.38	h	254	2.21	d
209	3.11	d	232	5.02	h	255	2.96	d
210	3.51	d	233	5.02	h	256	4.66	d
211	3.77	d	234	3.33	h	257	3.84	d
212	3.98	d	235	4.11	d	258	3.26	d
213	6.09	f	236	2.96	a	259	2.28	d
214	2.96	e	237	3.69	a	260	2.41	d
215	5.61	h	238	2.73	a			

*分析条件

aは65%アセトニトリル／0.05%トリフルオロ酢酸水溶液、

bは45%アセトニトリル／0.05%トリフルオロ酢酸水溶液、

cは75%アセトニトリル／0.05%トリフルオロ酢酸水溶液、

dは50%アセトニトリル／0.05%トリフルオロ酢酸水溶液、

eは40%アセトニトリル／0.05%トリフルオロ酢酸水溶液、

fは30%アセトニトリル／0.05%トリフルオロ酢酸水溶液、

gは25%アセトニトリル／0.05%トリフルオロ酢酸水溶液、

hは20%アセトニトリル／0.05%トリフルオロ酢酸水溶液、

5 iは10%アセトニトリル／0.05%トリフルオロ酢酸水溶液を使用した。

＊＊本実施例の条件でジアステレオマーが分離された。

製剤例1：錠剤の製造

- ・4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-(2-
10 フェニルエチニル)フェニル]フェニルアセトアミド . . . 25 g
- ・乳糖 70 g
- ・トウモロコシデンプン 20 g
- ・結晶セルロース 25 g
- ・ヒドロキシプロピルセルロース 3 g

15 上記成分を常法により混和造粒乾燥後、軽質無水ケイ酸(0.7g)およびステアリン酸マグネシウム(1.3g)を加えた後、1錠あたり145mgで打錠し、1000錠を製する。

製剤例2：カプセル剤の製造

- ・4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-(2-
20 フェニルエチル)フェニル]フェニルアセトアミド . . . 50 g
- ・乳糖 117 g
- ・トウモロコシデンプン 25 g
- ・ヒドロキシプロピルセルロース 3.5 g
- ・精製水 100 g

25 常法により、上記成分を混和造粒乾燥後、軽質無水ケイ酸(1.8g)およびステアリン酸マグネシウム(2.7g)を加えた後、顆粒200mgをカプセルに充填し、1000カプセルを製する。

製剤例3：散剤の製造

- ・4-(2-アミノエトキシ)-N-(3-シクロヘキシルフェニル)-

3-メトキシフェニルアセトアミド	200 g
・乳糖	770 g

常法により、上記成分及び軽質無水ケイ酸(5 g)を混合した後、散剤に製する。

製剤例4： 油脂性基剤を用いた軟膏の製造

5	・4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-(3-フェニルフェニル)フェニルアセトアミド	0.1 g
	・プラスチックベース	99.9 g

常法により、上記成分を混合した後、軟膏に製する。

製剤例5： 水溶性基剤を用いた軟膏の製造

10	・4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサン-1-イル)フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド	1 g
	・ポリエチレングリコール4000	44 g
	・ポリエチレングリコール400	55 g

15 常法により、上記成分を必要なら加温混練した後、軟膏に製する。

製剤例6： 貼付剤の製造

	・4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-(3-フェニルフェニル)フェニルアセトアミド	10 g
	・オイドラギットE100	20.5 g
20	・アセチルクエン酸トリブチル	10.3 g
	・コハク酸	0.7 g
	・精製水	58.5 g

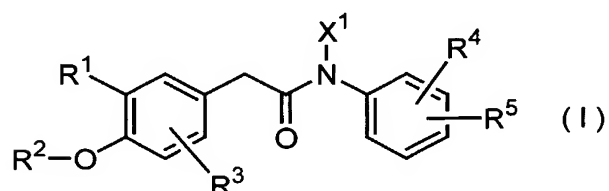
上記成分を必要ならば加温し均一に混練し貼付剤用薬物含有粘着基剤を製造し、これを1平方センチメートル当たり12.5mg含有する貼付剤となるように、
25 適当なフィルム状の支持体上に塗布・展延し、基剤層を乾燥させた後、保護フィルムにより基剤層を被覆し、投薬量に相当する適当なサイズ(面積2平方センチメートル)および形状に裁断し貼付剤とする。

産業上の利用可能性

5 本発明の化合物は、強力な鎮痛作用を有し、しかも刺激性が弱く、経口投与でも有効であるので、既存の鎮痛薬が奏効しないニューロパシクペインやリウマチ性関節炎に起因する疼痛の治療薬や、そう痒症、アレルギー性及び非アレルギー性の鼻炎、膀胱過活動型の頻尿・尿失禁、卒中、過敏性腸症候群、喘息・慢性閉塞性肺疾患のような呼吸器疾患、皮膚炎、粘膜炎、胃・十二指腸潰瘍、炎症性腸症候群及び肥満症の治療薬または予防薬として有用である。

請求の範囲

1. 下記式(I)で表されるN-アリールフェニルアセトアミド誘導体又はその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物。



〔式中、 R^1 は C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基又はアリールスルホニルアミノ基を表し、

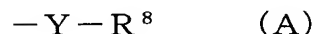
R^2 は水素原子、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、 $-(CH_2)_m-N(R^6)(R^7)$ 、 $-(CH_2)_m-OH$ 又は $-(CH_2)_q-COOH$ を表し、ここに

10 において、 m は2～4の整数を表し、 q は1～4の整数を表し、 R^6 は水素原子、 C_{1-3} アルキル基、ヒドロキシ C_{2-3} アルキル基、アミノ C_{2-3} アルキル基、ホルミル基、 C_{1-3} アルキルカルボニル基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、アリールカルボニル基又はアリール C_{1-3} アルキルオキシカルボニル基を表し、 R^7

15 は水素原子、 C_{1-3} アルキル基、ヒドロキシ C_{2-3} アルキル基又はアミノ C_{2-3} アルキル基を表し、

R^3 は水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、アリール基又はホルミル基を表し、

R^4 は C_{6-10} アルキル基、下記式(A)で表される基又は下記式(C)で表される基を表し、ここにおいて式(A)で表される基は、

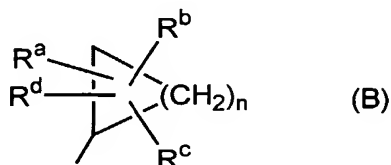


〔式中、 Y は単結合、 C_{1-3} アルキレン基、 C_{2-3} アルケニレン基、 C_{2-3} アルキニレン基、 $-CO(CH_2)_p-$ 、 C_{2-3} アルケニレンカルボニル基、 $-O-$ 、 $-O-(CH_2)_2-$ 、 $-O-(CH_2)_3-$ 又は $-CONH(CH_2)_p-$ を表し、ここにおいて、 p は0～3の整数を表し、

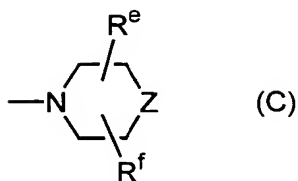
R^8 はハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C

2-6アルキニル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、アリール、アリー
 ルC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、トリフルオロメトキシ、C₃₋₇シクロア
 ルキルオキシ、アリールオキシ、アリールC₁₋₃アルキルオキシ、C₁₋₆アルキ
 ルカルボニル、C₃₋₇シクロアルキルカルボニル、ホルミル、ニトロ、アミノ、
 5 ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ、シアノ、ヒドロキシル、C₁₋₃アルキルチオ、C₁₋₄
 アルコキシカルボニルC₁₋₃アルキル、カルボキシC₁₋₃アルキル、C₁₋₄アル
 コキシカルボニル、アリールC₁₋₃アルキルオキシカルボニル、カルボキシル及
 びスルファモイルから選択される1~3個の原子又は基で置換されてもよいN、
 O及びSから選択される0~3個のヘテロ原子を含む5又は6員の芳香環からな
 10 る単環又は多環系の基；

C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、C₁₋₄
 アルコキシカルボニル、アリール、アリールC₁₋₆アルキル、C₁₋₃アルコキ
 シ及びヒドロキシルから選択される1~4個の原子又は基で置換されてもよいC
 5-7シクロアルケニル基；又は
 15 下記式(B)で表される基



(式中、R^a、R^b、R^c及びR^dは同一又は異なって水素原子、C₁₋₆アルキル基、
 C₃₋₇シクロアルキル基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、C₁₋₄アルコ
 キシカルボニル基、アリール基、アリールC₁₋₆アルキル基、C₁₋₃アルコキシ
 20 基又はヒドロキシル基を表すか、或いはR^a及びR^bが同一炭素原子上に結合す
 る場合には、一緒になってオキソ基又はチオキソ基を形成していてもよく、或い
 はR^c及びR^dが同一炭素原子上に結合する場合には、当該炭素原子と共にスピ
 ロ環を形成していてもよく、或いはR^a、R^b及びR^cから選択される2又は3個
 の基が一緒になってC₆₋₁₅ポリシクロアルキル基を形成していてもよく、nは
 25 1~6の整数を表す)を表す]であり、式(C)で表される基は、



(式中、 R^e 及び R^f は同一又は異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、アリール基、アリール C_{1-6} アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基又はヒドロキシル基を表すか、或いは R^e 及び R^f が同一炭素原子上に結合する場合には当該炭素原子と共にスピロ環を形成していてもよく、 Z は炭素原子、酸素原子又はイオウ原子を表す)であり、

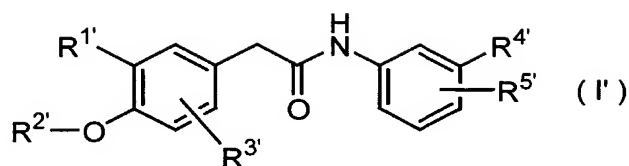
R^5 は水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、トリフルオロメチル基、 C_{1-3} アルコキシ基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシメチル基又はアリール基を表すか、

或いは R^4 と R^5 が一緒になってそれらが結合するベンゼン環と共に C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルケニル、アリール C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-3} アルキル、アリールスルホニル、 C_{1-8} アルキリデン、 C_{1-8} アルケニリデン、アリール C_{1-3} アルキリデン及び C_{3-7} シクロアルキル C_{1-3} アルキリデンから選択される1個の基によりそれぞれ置換されているテトラロン環若しくはインドール環を形成してもよく、

X^1 は水素原子を表す。

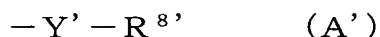
但し、式(I)において R^4 がパラ位の $-Y-R^8$ であり、ここにおいて、 Y が C_{1-3} アルキレン基又は C_{2-3} アルケニレン基であり、 R^8 がアミノ、 C_{1-6} アルキル、アリール又は C_{1-3} アルキルチオ基によって置換されてもよいピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基及びピリミジニル基から選ばれる不飽和ヘテロ環基である化合物を除く]

2. 下記式(I')で表される請求の範囲1のN-アリールフェニルアセトアミド誘導体又はその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物。



〔式中、 $R^{1'}$ は C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基又はアリールスルホニルアミノ基を表し、

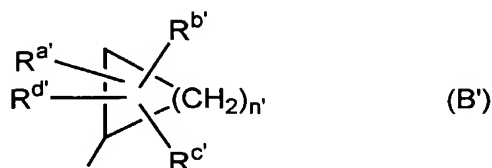
- 5 $R^{2'}$ は水素原子、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基又は $-(CH_2)_2-N(R^{6'})(R^{7'})$ を表し、ここにおいて、 $R^{6'}$ は水素原子、 C_{1-3} アルキル基、ヒドロキシ C_{2-3} アルキル基、アミノ C_{2-3} アルキル基、ホルミル基又はアリール C_{1-3} アルキルオキシカルボニル基を表し、 $R^{7'}$ は水素原子、 C_{1-3} アルキル基、ヒドロキシ C_{2-3} アルキル基又はアミノ C_{2-3} アルキル基を表し、
- 10 $R^{3'}$ は水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基又はアリール基を表し、 $R^{4'}$ は C_{6-10} アルキル基、下記式(A')で表される基又は下記式(C')表される基を表し、ここにおいて式(A')で表される基は、



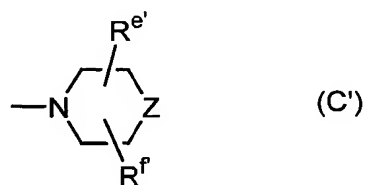
- 〔式中、 Y' は単結合、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CO-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-CO(CH_2)_2-$ 、 $-COCH=CH-$ 、 $-O-$ 又は $-O(CH_2)_2-$ を表し、
- 15 $R^{8'}$ はハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、アリール、アリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、トリフルオロメトキシ、アリールオキシ、 C_{1-3} アルキルカルボニル、 C_{3-7} シクロアルキルカルボニル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-3} アルキルチオ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル C_{1-3} アルキル、カルボキシ C_{1-3} アルキル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル及びカルボキシルから選択される1～3個の原子又は基によりそれぞれ置換されてもよいN、O及びSから選択される0～3個のヘテロ原子を含む5又は6員の芳香環からなる単環又は多環系の基；

- 20 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フッ素、トリフルオロメチル、アリール、 C_{1-3} アルコキシ又はヒドロキシから選択される1～4個の原子又は基によりそれぞれ置換されてもよい C_{5-7} シクロアルケニル基；又は
- 25

下記式(B')で表される基



(式中、 $R^{a'}$ 、 $R^{b'}$ 、 $R^{c'}$ 及び $R^{d'}$ は同一又は異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、フッ素原子、トリフルオロメチル基、アリール基、 C_{1-3} アルコキシ基又はヒドロキシル基を表すか、或いは $R^{a'}$ 及び $R^{b'}$ が同一炭素原子上に結合する場合には、一緒になってオキシ基を形成していてもよく、或いは $R^{c'}$ 及び $R^{d'}$ が同一炭素原子上に結合する場合には、当該炭素原子と共にスピロ環を形成していてもよく、或いは $R^{a'}$ 、 $R^{b'}$ 及び $R^{c'}$ から選択される2又は3個の基が一緒になって C_{6-15} ポリシクロアルキル基を形成していてもよく、 n' は1~5の整数を表す)を表す]であり、式(C')で表される基は、



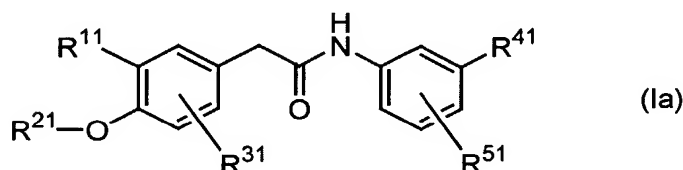
(式中、 $R^{e'}$ 及び $R^{f'}$ は同一又は異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、フッ素原子、トリフルオロメチル基、アリール基、 C_{1-3} アルコキシ基又はヒドロキシル基を表すか、或いは $R^{e'}$ 及び $R^{f'}$ が同一炭素原子上に結合する場合には当該炭素原子と共にスピロ環を形成していてもよく、 Z は炭素原子、酸素原子又はイオウ原子を表す)であり、

$R^{5'}$ は水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、トリフルオロメチル基、 C_{1-3} アルコキシ基、トリフルオロメトキシ基又はアリール基を表すか、

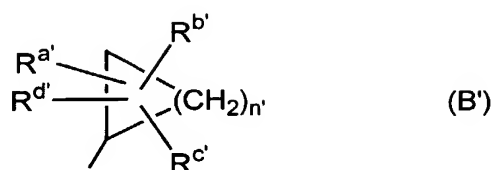
或いは $R^{4'}$ と $R^{5'}$ が一緒になってそれらが結合するベンゼン環と共に C_{1-8} アルキル、アリール C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-3} アルキル、アリールスルホニル、 C_{1-8} アルキリデン、 C_{1-8} アルケニリデン、アリール C_{1-3} アルキリデン及び C_{3-7} シクロアルキル C_{1-3} アルキリデンから選択される1個の基によりそれぞれ置換されているテトラロン環若しくはインドール環を形成し

てもよい]

3. 下記式(I a)で表されるN-アリールフェニルアセトアミド誘導体又はその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

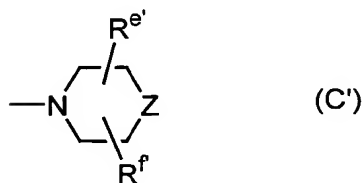


- 5 [式中、 R^{11} は C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基又はアリールスルホニルアミノ基を表し、
 R^{21} は水素原子、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基又は—
 $(CH_2)_2-N(R^{62})(R^{72})$ を表し、ここにおいて、 R^{62} は水素原子、 C_{1-3} アル
 10 キル基、ヒドロキシ C_{2-3} アルキル基、アミノ C_{2-3} アルキル基、ホルミル基
 又はアリール C_{1-3} アルキルオキシカルボニル基を表し、 R^{72} は水素原子、 C_{1-3}
 アルキル基、ヒドロキシ C_{2-3} アルキル基又はアミノ C_{2-3} アルキル基を表し、
 R^{31} は水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基又はアリール基を表し、
 R^{41} は C_{6-10} アルキル基；
 15 ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、トリフルオロメチル、トリ
 フルオロエチル、アリール、アリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、トリ
 フルオロメトキシ、アリールオキシ、 C_{1-3} アルキルカルボニル、 C_{3-7} シクロ
 アルキルカルボニル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルキルチオ、 C_{1-4}
 アルコキシカルボニル C_{1-3} アルキル、カルボキシ C_{1-3} アルキル、 C_{1-4} ア
 20 ルコキシカルボニル及びカルボキシルから選択される1～3個の原子又は基で置
 換されてもよいN、O及びSから選択される0～3個のヘテロ原子を含む5又は
 6員の芳香環からなる単環又は多環系の基；
 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フッ素、トリフルオロメチル、アリー
 ル、 C_{1-3} アルコキシ又はヒドロキシルから選択される1～4個の原子又は基で
 25 置換されてもよい C_{5-7} シクロアルケニル基；
 下記式(B')で表される基



(式中、 $R^{a'}$ 、 $R^{b'}$ 、 $R^{c'}$ 及び $R^{d'}$ は同一又は異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、フッ素原子、トリフルオロメチル基、アリール基、 C_{1-3} アルコキシ基又はヒドロキシル基を表すか、或いは $R^{a'}$ 及び $R^{b'}$ が同一炭素原子上に結合する場合には、一緒になってオキソ基を形成していてもよく、或いは $R^{c'}$ 及び $R^{d'}$ が同一炭素原子上に結合する場合には、当該炭素原子と共にスピロ環を形成していてもよく、或いは $R^{a'}$ 、 $R^{b'}$ 及び $R^{c'}$ から選択される 2 又は 3 個の基が一緒になって C_{6-15} ポリシクロアルキル基を形成していてもよく、 n' は 1～5 の整数を表す)；又は

下記式 (C') で表される基



(式中、 $R^{e'}$ 及び $R^{f'}$ は同一又は異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、フッ素原子、トリフルオロメチル基、アリール基、 C_{1-3} アルコキシ基又はヒドロキシル基を表すか、或いは $R^{e'}$ 及び $R^{f'}$ が同一炭素原子上に結合する場合には当該炭素原子と共にスピロ環を形成していてもよく、 Z は炭素原子、酸素原子又はイオウ原子を表す)を表し、

R^{51} は水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、トリフルオロメチル基、 C_{1-3} アルコキシ基、トリフルオロメトキシ基又はアリール基を表す]

4. R^{11} がメトキシ基であり、

R^{21} が水素原子、アセチル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基、ブチルカルボニル基、tert-ブチルカルボニル基、ベンゾイル基又は 2-アミノエチル基であり、

R^{31} が水素原子又はヨウ素原子であり、

R^{41} がフッ素、塩素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチ

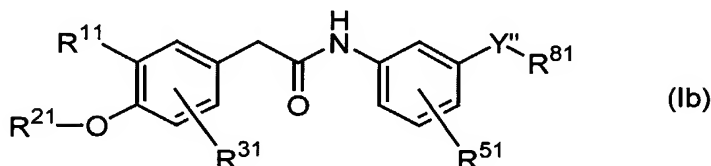
ル、シクロペンチル、シクロヘキシル、トリフルオロメチル、フェニル、フルオ
 ロフェニル、クロロフェニル、メチルフェニル、トリフルオロメチルフェニル、
 トリフルオロメトキシフェニル、トリフルオロメトキシ、メチルチオ、メトキシ
 カルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル及びカルボキシル
 から選択される 1～3 個の原子又は基によりそれぞれ置換されてもよいフェニル
 5 基、ナフチル基、チエニル基、ピロリル基、ベンゾ[d]-1,3-ジオキサニ
 ル基、ベンゾ[b]フラニル基、ベンゾ[b]チオフェニル基若しくはジベンゾ[b,
 d]フラニル基；又は

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、シクロペンチル、シ
 クロヘキシル、フッ素、トリフルオロメチル、フェニル、フルオロフェニル、ク
 ロロフェニル、メチルフェニル、トリフルオロメチルフェニル及びトリフルオロ
 メトキシフェニルから選択される 1～4 個の原子又は基によりそれぞれ置換され
 てもよいシクロヘキセニル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘ
 プチル基、ビスクロ[2,2,2]オクチル基、アダマンチル基、1-ピペリジニル
 15 基、7-アザスピロ[4,5]デカン-7-イル基、2-アザスピロ[5,5]ウンデ
 カン-2-イル基、1-アザスピロ[5,5]ウンデカン-1-イル基、4-モル
 ホリニル基、4-チオモルホリニル基若しくは 1-オキサ-4-アザスピロ[5,
 5]ウンデカン-4-イル基；であり、

R⁵¹が水素原子、フッ素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、
 トリフルオロメトキシ基又はフェニル基

である請求の範囲 3 記載の N-アリールフェニルアセトアミド誘導体又はその生
 理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

5. 下記式(I b)で表される N-アリールフェニルアセトアミド誘導体又は
 その生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物。



〔式中、R¹¹は C₁₋₄アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、
 アミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基又はアリールスルホニルアミノ基

を表し、

R^{21} は水素原子、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基又は—

$(CH_2)_2-N(R^{62})(R^{72})$ を表し、ここにおいて、 R^{62} は水素原子、 C_{1-3} アルキル基、ヒドロキシ C_{2-3} アルキル基、アミノ C_{2-3} アルキル基、ホルミル基

5 又はアリール C_{1-3} アルキルオキシカルボニル基を表し、 R^{72} は水素原子、 C_{1-3} アルキル基、ヒドロキシ C_{2-3} アルキル基又はアミノ C_{2-3} アルキル基を表し、

R^{31} は水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基又はアリール基を表し、

Y'' は $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CO-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-CO(CH_2)_2-$ 、 $-COCH=CH-$ 、 $-O-$ 又は

10 $-O(CH_2)_2-$ を表し、

R^{81} はハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、トリフルオロメチル、

トリフルオロエチル、アリール、アリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、

トリフルオロメトキシ、アリールオキシ、 C_{1-3} アルキルカルボニル、 C_{3-7} シ

クロアルキルカルボニル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルキルチオ、

15 C_{1-4} アルコキシカルボニル C_{1-3} アルキル、カルボキシ C_{1-3} アルキル、 C_{1-4}

アルコキシカルボニル及びカルボキシルから選択される1～3個の原子又は基で

置換されてもよいN、O及びSから選択される0～3個のヘテロ原子を含む5又

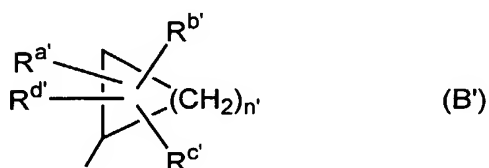
は6員の芳香環からなる単環又は多環系の基；

C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フッ素、トリフルオロメチル、アリー

20 ル、 C_{1-3} アルコキシ又はヒドロキシルから選択される1～4個の原子又は基で

置換されてもよい C_{5-7} シクロアルケニル基；又は

下記式(B')で表される基



(式中、 $R^{a'}$ 、 $R^{b'}$ 、 $R^{c'}$ 及び $R^{d'}$ は同一又は異なって水素原子、 C_{1-6} アルキ

25 ル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、フッ素原子、トリフルオロメチル基、アリー

ル基、 C_{1-3} アルコキシ基又はヒドロキシル基を表すか、或いは $R^{a'}$ 及び $R^{b'}$ が同

一炭素原子上に結合する場合には、一緒になってオキソ基を形成していてもよく、

或いは $R^{c'}$ 及び $R^{d'}$ が同一炭素原子上に結合する場合には、当該炭素原子と共にスピロ環を形成していてもよく、或いは $R^{a'}$ 、 $R^{b'}$ 及び $R^{c'}$ から選択される2又は3個の基が一緒になって C_{6-15} ポリシクロアルキル基を形成していてもよく、 n' は1～5の整数を表す)を表し、

- 5 R^{51} は水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、トリフルオロメチル基、 C_{1-3} アルコキシ基、トリフルオロメトキシ基又はアリール基を表す]

6. R^{11} がメトキシ基であり、

- R^{21} が水素原子、アセチル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基、ブチルカルボニル基、tert-ブチルカルボニル基、
10 ベンゾイル基、2-アミノエチル基であり、

R^{31} が水素原子、ヨウ素原子であり、

Y'' が $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-O-$ 又は $-O(CH_2)_2-$ であり、

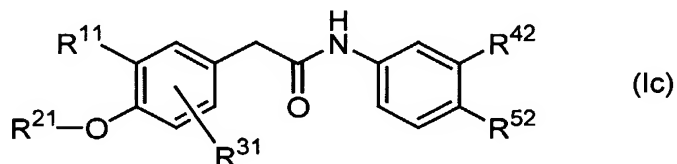
- R^{81} がフッ素、塩素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、トリフルオロメチル、フェニル、フルオ
15 ロフェニル、クロロフェニル、メチルフェニル、トリフルオロメチルフェニル、トリフルオロメトキシフェニル、トリフルオロメトキシ、メチルチオ及びメトキシカルボニルから選択される1～3個の原子又は基によりそれぞれ置換されてもよいフェニル基、ナフチル基若しくはチエニル基；又は

- メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、シクロペンチル、シ
20 クロヘキシル、フッ素、トリフルオロメチル、フェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、メチルフェニル、トリフルオロメチルフェニル及びトリフルオロメトキシフェニルから選択される1～4個の原子又は基によりそれぞれ置換されてもよいシクロヘキセニル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘ
25 プチル基、ビスクロ[2, 2, 2]オクチル基、アダマンチル基；であり、

R^{51} が水素原子、フッ素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、トリフルオロメトキシ基又はフェニル基

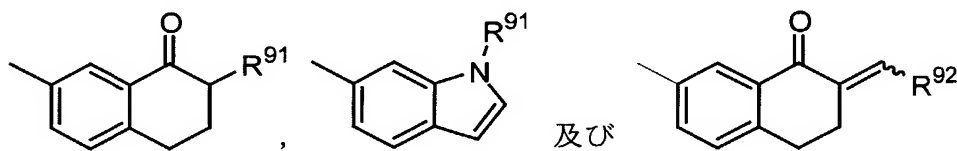
である請求の範囲5記載のN-アリールフェニルアセトアミド誘導体又はその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

7. 下記式(I c)で表されるN-アリールフェニルアセトアミド誘導体又はその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物。



[式中、 R^{11} は C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基又はアリールスルホニルアミノ基を表し、

R^{21} は水素原子、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基又は $-(CH_2)_2-N(R^{62})(R^{72})$ を表し、ここにおいて、 R^{62} は水素原子、 C_{1-3} アルキル基、ヒドロキシ C_{2-3} アルキル基、アミノ C_{2-3} アルキル基、ホルミル基又はアリール C_{1-3} アルキルオキシカルボニル基を表し、 R^{72} は水素原子、 C_{1-3} アルキル基、ヒドロキシ C_{2-3} アルキル基又はアミノ C_{2-3} アルキル基を表し、 R^{31} は水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基又はアリール基を表し、 R^{42} と R^{52} は一緒になってそれらが結合するベンゼン環と共に下記グループから選択される基



(式中、 R^{91} は C_{1-8} アルキル基；アリール C_{1-3} アルキル基； C_{3-7} シクロアルキル C_{1-3} アルキル基又はアリールスルホニル基を表し、 R^{92} は C_{1-7} アルキル基； C_{1-7} アルケニル基；ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、アリール、アリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、トリフルオロメトキシ、アリールオキシ、 C_{1-3} アルキルカルボニル、 C_{3-7} シクロアルキルカルボニル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルキルチオ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル C_{1-3} アルキル、カルボキシ C_{1-3} アルキル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル及びカルボキシルから選択される1～3個の原子又は基で置換されてもよいフェニル基；アリール C_{1-2} アルキル基； C_{3-7} シクロアルキル基又は C_{3-7} シクロアルキル C_{1-2} アルキル基を表す)

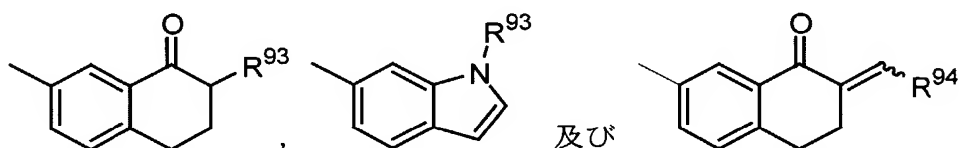
を形成する]

8. R^{11} がメトキシ基であり、

R^{21} が水素原子、アセチル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、
5 イソプロピルカルボニル基、ブチルカルボニル基、tert-ブチルカルボニル基、
ベンゾイル基、2-アミノエチル基であり、

R^{31} が水素原子、ヨウ素原子であり、

R^{42} と R^{52} が一緒になってそれらが結合するベンゼン環と共に下記グループから
選択される基



10 (式中、 R^{93} はブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、イソブチル基、ヘプチル基
又はベンゼン環部分がフッ素、塩素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、
tert-ブチル、シクロヘキシル、トリフルオロメチル、フェニル、フルオロフェ
ニル、クロロフェニル、メチルフェニル、トリフルオロメチルフェニル、トリフ
15 ルオロメトキシフェニル、トリフルオロメトキシ、メチルチオ及びメトキシカル
ボニルから選択される1～3個の原子又は基によりそれぞれ置換されてもよいベ
ンジル基、フェネチル基若しくはフェニルプロピル基を表し、

R^{94} はイソプロピル基又はフッ素、塩素、メチル、エチル、プロピル、イソプ
ロピル、tert-ブチル、シクロヘキシル、トリフルオロメチル、フェニル、フル
20 オロフェニル、クロロフェニル、メチルフェニル、トリフルオロメチルフェニル、
トリフルオロメトキシフェニル、トリフルオロメトキシ、メチルチオ及びメトキ
シカルボニルから選択される1～3個の原子又は基によりそれぞれ置換されても
よいフェニル基を表す)

である請求の範囲7記載のN-アリールフェニルアセトアミド誘導体又はその生
理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

25 9. R^2 が水素原子である請求の範囲1記載のN-アリールフェニルアセト
アミド誘導体又はその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

10. R^2 が C_{1-6} アルキルカルボニル基又はアリールカルボニル基である請

求の範囲 1 記載の N-アリールフェニルアセトアミド誘導体又はその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

1 1. R^2 が $-(CH_2)_2-N(R^6)(R^7)$ である請求の範囲 1 記載の N-アリールフェニルアセトアミド誘導体又はその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

1 2. R^2 が $-(CH_2)_mOH$ 又は $-(CH_2)_qCOOH$ である請求の範囲 1 記載の N-アリールフェニルアセトアミド誘導体又はその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

1 3. N-(3-シクロヘキシルフェニル)-4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルアセトアミド、

N-[3-(アダマンタン-2-イル)フェニル]-4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルアセトアミド、

N-(3-シクロペンチルフェニル)-4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルアセトアミド、

N-[3-(シクロヘキシルメチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルアセトアミド、

N-[3-(シクロヘキセン-1-イル)フェニル]-4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルアセトアミド、

4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[3-(2-フェニルシクロヘキサ-1-イル)フェニル]フェニルアセトアミド、

4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[3-(4-メチルシクロヘキサ-1-イル)フェニル]フェニルアセトアミド、

N-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-イル)フェニル]-4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルアセトアミド、

4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-(3-フェニルフェニル)フェニルアセトアミド、

4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[3-(2-フェニルエチニル)フェニル]フェニルアセトアミド、

4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[3-(2-フェニルエチル)フェニル]フ

フェニルアセトアミド、

4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[3-[(Z)-2-フェニルビニル]フェニル]フェニルアセトアミド、

5 4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-(2-フェニルエチル)フェニル]フェニルアセトアミド、

4-(2-アミノエトキシ)-N-(3-シクロヘキシルフェニル)-3-メトキシフェニルアセトアミド、

4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-イル)フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド、

10 4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-(3-フェニルフェニル)フェニルアセトアミド、

4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(3-フルオロフェニル)フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド、

15 4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(4-クロロフェニル)フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド、

4-アセトキシ-N-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-イル)フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド、

4-ベンゾイルオキシ-N-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-イル)フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド、

20 4-tert-ブチルカルボニルオキシ-N-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-イル)フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド、

N-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-イル)フェニル]-4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルアセトアミド、

25 4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[3-(4-トリフルオロメチルシクロヘキサ-1-イル)フェニル]フェニルアセトアミド、

4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[3-(3-メチルシクロヘキサ-1-イル)フェニル]フェニルアセトアミド、

N-[3-(2,6-ジメチルシクロヘキサ-1-イル)フェニル]-4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルアセトアミド、

N-[3-(3,5-ジメチルシクロヘキサノ-1-イル)フェニル]-4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルアセトアミド、

N-[3-(4-tert-ブチルピペリジノ-1-イル)フェニル]-4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルアセトアミド、

5 N-[3-(3-シクロヘキシルピペリジノ-1-イル)フェニル]-4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルアセトアミド、

N-[3-(3-メチルピペリジノ-1-イル)フェニル]-4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルアセトアミド、

10 N-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサノ-1-イル)フェニル]-4-ヒドロキシ-5-ヨード-3-メトキシフェニルアセトアミド、

4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[3-(2-クロロチオフェン-5-イル)フェニル]フェニルアセトアミド、

4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[3-(1-tert-ブトキシカルボニルピロール-2-イル)フェニル]フェニルアセトアミド、

15 4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[3-(2-シクロヘキシルエチル)フェニル]フェニルアセトアミド、

4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(2-シクロヘキシルフェニル)フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド、

20 4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(2-フルオロフェニル)フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド、

4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(4-フルオロフェニル)フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド、

4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(2-クロルフェニル)フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド、

25 4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(3-クロルフェニル)フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド、

4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド、

4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-(2-メチルフェニル)

フェニル]フェニルアセトアミド、

4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-(2,4,6-トリメチル
フェニル)フェニル]フェニルアセトアミド、

4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(3-イソプロピルフェニル)フェニル]
5 -3-メトキシフェニルアセトアミド、

4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-(4-トリフルオロメチ
ルフェニル)フェニル]フェニルアセトアミド、

4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-(2-トリフルオロメチ
ルフェニル)フェニル]フェニルアセトアミド、

10 4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-(2-フェニルフェニ
ル)フェニル]フェニルアセトアミド、

4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-(3-フェニルフェニ
ル)フェニル]フェニルアセトアミド、

4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(3-メトキシカルボニルフェニル)フ
15 エニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド、

4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-(3-トリフルオロメト
キシフェニル)フェニル]フェニルアセトアミド、

4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-(2-メチルチオフェニ
ル)フェニル]フェニルアセトアミド、

20 4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-(チオフェン-3-イ
ル)フェニル]フェニルアセトアミド、

4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-(ナフタレン-1-イ
ル)フェニル]フェニルアセトアミド、

4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(2H-ベンゾ[d]-1,3-ジオキソ
25 ラン-5-イル)フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド、

4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(ベンゾフラン-2-イル)フェニル]-
3-メトキシフェニルアセトアミド、

4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(3-tert-ブチルフェニル)フェニル]
-3-メトキシフェニルアセトアミド、

4-(2-アミノエトキシ)-N-[(2-フルオロ-5-フェニル)フェニル]-
3-メトキシフェニルアセトアミド、

4-(2-アミノエトキシ)-N-[(2-メトキシ-3-フルオロ-5-フェニ
ル)フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド、

5 4-(2-アミノエトキシ)-N-[(2-メチル-5-フェニル)フェニル]-3
-メトキシフェニルアセトアミド、

4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[(3-フェニル-4-メチ
ル)フェニル]フェニルアセトアミド、

10 4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[(2-メトキシ-5-フェニ
ル)フェニル]フェニルアセトアミド、

4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[(3-トリフルオロメチル-
5-フェニル)フェニル]フェニルアセトアミド、

4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[(3-フェニル-4-トリフ
ルオロメトキシ)フェニル]フェニルアセトアミド、

15 4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[(4-メチル-3,5-ジフ
ェニル)フェニル]フェニルアセトアミド、

4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(3-シクロヘキシルフェニル)フェニ
ル]-3-メトキシフェニルアセトアミド、

20 4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(2-tert-ブチルフェニル)フェニル]
-3-メトキシフェニルアセトアミド、

4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-(3-フェノキシフェニ
ル)フェニル]フェニルアセトアミド、

4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-(2-フェニルエチルオ
キシ)フェニル]フェニルアセトアミド、

25 4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-[(cis)-4-tert-ブチルシクロヘキ
サン-1-イル]フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド、

4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-[(trans)-4-tert-ブチルシクロヘ
キサン-1-イル]フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド、

4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-(ピペリジン-1-イ

ル)フェニル]フェニルアセトアミド、

4-(2-アミノエトキシ)-N-[3-(3-シクロヘキシルピペリジーン-1-イル)フェニル]-3-メトキシフェニルアセトアミド、

5 4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-(3-フェニルピペリジーン-1-イル)フェニル]フェニルアセトアミド、

4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-(2-アザスピロ[5, 5]ウンデカン-2-イル)フェニル]フェニルアセトアミド、

4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-[2-(3-メチルフェニル)エチル]フェニル]フェニルアセトアミド、

10 4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[3-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]フェニル]フェニルアセトアミド、

4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[1-オキソ-2-フェニルメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イル]フェニルアセトアミド、

15 4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-N-[1-ベンジルインドール-6-イル]フェニルアセトアミド又は

4-ヒドロキシ-3-メトキシ-N-[1-オキソ-2-フェニルメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イル]フェニルアセトアミドから選ばれるN-アリアルフェニルアセトアミド誘導体又はその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物。
20

14. 活性成分として請求の範囲1~13のいずれか一項に記載のN-アリアルフェニルアセトアミド誘導体又はその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物を含有する医薬組成物。

15. 請求の範囲1~13のいずれか一項に記載のN-アリアルフェニルアセトアミド誘導体又はその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物を有効成分とする鎮痛薬又は抗炎症薬。
25

16. 請求の範囲1~13のいずれか一項に記載のN-アリアルフェニルアセトアミド誘導体又はその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物の有効量を疼痛又は炎症を惹起した患者に投与し疼痛又は炎症を治療する方法。

17. 疼痛又は炎症の治療への請求の範囲1～13のいずれか一項に記載のN-アリールフェニルアセトアミド誘導体又はその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05586

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C235/38, 237/20, 311/08, C07D207/335, 209/14, 209/40, 211/14, 213/40, 221/20, 233/61, 239/52, 261/08, 277/28, 295/135, 307/52, 307/81, 307/91, 317/58, 319/18, 321/10,
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C235/38, 237/20, 311/08, C07D207/335, 209/14, 209/40, 211/14, 213/40, 221/20, 233/61, 239/52, 261/08, 277/28, 295/135, 307/52, 307/81, 307/91, 317/58, 319/18, 321/10,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
STN (CA, REGISTRY)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/23347 A1 (Novo Nordisk A/S), 05 April, 2001 (05.04.01), Pages 62, 63 (Family: none)	1, 14
A	WO 99/29674 A1 (Janssen Pharmaceutica N. V.), 17 June, 1999 (17.06.99), Full text & JP 2001-525400 A & EP 1037880 A1 & US 6319939 A	1-15, 17
Y	EP 525360 A2 (Korea Research Institute of Chemical Technology), 03 February, 1993 (03.02.93), Full text & JP 5-320113 A & US 5242994 A	1-6, 9-15, 17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
04 July, 2002 (04.07.02)

Date of mailing of the international search report
23 July, 2002 (23.07.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

International application No.

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05586

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 16

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 16 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05586

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 333/28, 333/58, 339/08, A61K31/167, 31/341, 31/343, 31/357,
31/36, 31/381, 31/385, 31/40, 31/404, 31/4164, 31/326, 31/4402,
31/4406, 31/4409, 31/445, 31/4453, 31/451, A61K31/47, 31/505,
31/5375, 31/55, A61P11/00, 13/00, 17/04, 25/04, 27/16, 29/00,
37/08

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 333/28, 333/58, 339/08, A61K31/167, 31/341, 31/343, 31/357,
31/36, 31/381, 31/385, 31/40, 31/404, 31/4164, 31/326, 31/4402,
31/4406, 31/4409, 31/445, 31/4453, 31/451, A61K31/47, 31/505,
31/5375, 31/55, A61P11/00, 13/00, 17/04, 25/04, 27/16, 29/00,
37/08

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C235/38, 237/20, 311/08, C07D207/335, 209/14, 209/40, 211/14, 213/40, 221/20, 233/61, 239/52, 261/08, 277/28, 295/135, 307/52, 307/81, 307/91, 317/58, 319/18, 321/10, 333/28, 333/58, 339/08, A61K31/167, 31/341, 31/343, 31/357, 31/36, 31/381, 31/385, 31/40, 31/404, 31/4164, 31/426, 31/4402, 31/4406, 31/4409, 31/445, 31/4453, 31/451,

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C235/38, 237/20, 311/08, C07D207/335, 209/14, 209/40, 211/14, 213/40, 221/20, 233/61, 239/52, 261/08, 277/28, 295/135, 307/52, 307/81, 307/91, 317/58, 319/18, 321/10, 333/28, 333/58, 339/08, A61K31/167, 31/341, 31/343, 31/357, 31/36, 31/381, 31/385, 31/40, 31/404, 31/4164, 31/426, 31/4402, 31/4406, 31/4409, 31/445, 31/4453, 31/451,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
STN (CA, REGISTRY)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 01/23347 A1 (NOVO NORDISK A/S) 2001. 04. 05 第62及び63頁 (ファミリーなし)	1, 14
A	WO 99/29674 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 1999. 06. 17 全文 & JP 2001-525400 A & EP 1037880 A1 & US 6319939 A	1-15, 17
Y	EP 525360 A2 (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY) 1993. 02. 03 全文 & JP 5-3	1-6, 9-15, 17

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04. 07. 02

国際調査報告の発送日

23.07.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

吉住 和之



4H

9165

電話番号 03-3581-1101 内線 3483

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	20113 A & US 5242994 A	
Y	EP 721939 A1 (Korea Research Institute of Chemical Technology) 1996. 07. 17 全文 & JP 8-283220 A & US 5670546 A	1-6, 9-15, 17
Y	GB 2168975 A (The Ptoctor and Gamble Company) 1986. 01. 22 全文	1-6, 9-15, 17

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 16 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲16は、治療による人体の処置方法に該当し、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

(発明の属する分野の分類の続き) A61K31/47, 31/505, 31/5375, 31/55, A61P11/00, 13/00, 17/04, 25/04, 27/16, 29/00, 37/08

(調査を行った分野の分類の続き) A61K31/47, 31/505, 31/5375, 31/55, A61P11/00, 13/00, 17/04, 25/04, 27/16, 29/00, 37/08